SYNTHESEN UND REAKTIONEN VON PLATINKOMPLEXEN MIT *a*-AMINOSÄUREN, PEPTIDEN UND DEREN ESTERN ALS LIGANDEN

Herbert Bissinger

Diss
München
1984

SYNTHESEN UND REAKTIONEN VON PLATINKOMPLEXEN MIT α-AMINOSÄUREN, PEPTIDEN UND DEREN ESTERN ALS LIGANDEN

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Fakultät für Chemie und Pharmazie

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt von

Herbert Bissinger

aus

Augsburg

1984

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Beck

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Heinrich Nöth

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Juni 1984

DISSERTATIONS · UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Anorganische Chemie der Universität München in der Zeit vom Juli 1980 bis Januar 1984 ausgeführt. Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Beck,

danke ich herzlich für sein unermüdliches Interesse am Fortgang meiner Arbeit und seine vielfältige, wohlwollende und großzügige Unterstützung.

Für
Jolanta,
Elisabeth
und
meine Eltern

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	Einleitung	9
2.	Allgemeiner Teil	
2.1.	Platin(II)-Komplexe von α-Aminosäureestern	
2.1.1.	Darstellung	
2.1.1.1.	Durch Direktsynthese	11
2.1.1.2.	Durch Reaktionen an koordinierten α-Aminosäuren	14
2.1.2.	IR-Spektren	18
2.1.3.	^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren	22
2.1.4.	Pharmakologische Tests	25
2.2.	Platin(II)-Peptidester-Komplexe	
2.2.1.	Darstellung	
2.2.1.1.	Durch Direktsynthese	30
2.2.1.2.	Durch Peptidsynthese an N-koordinierten α-Aminosäuren	32
2.2.2.	IR-Spektren	35
2.2.3.	^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren	40
2.2.4.	Pharmakologische Tests	43
2.2.5.	Abspaltung der Peptidester-Liganden	46
2.3.	Platin(IV)-Komplexe von α-Aminosäure- und Peptidestern	
2.3.1.	Darstellung	49
2.3.2.	IR-Spektren	53
2.3.3.	^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren	55
2.3.4.	Pharmakologische Tests	58

		Seite
2.4.	Platinkomplexe von Cycloleucin und L-Methionylglycin	
2.4.1.	Cycloleucinkomplexe	
2.4.1.1.	Darstellung	59
2.4.1.2.	IR-Spektren	61
2.4.1.3.	^{1}H-NMR-Spektren	62
2.4.1.4.	Pharmakologische Tests	62
2.4.2.	Dichloro-(L-methionylglycin)-platin(II)	
2.4.2.1.	Darstellung	63
2.4.2.2.	IR-Spektrum	64
2.4.2.3.	^{1}H-NMR-Spektrum	65
2.5.	^{15}N- und ^{195}Pt-NMR-Daten einiger Platin-Aminosäure- und -Peptidesterkomplexe	
2.5.1.	Allgemeines zur ^{15}N-NMR-Spektroskopie	66
2.5.2.	^{15}N-NMR-Daten	68
2.5.3.	Allgemeines zur ^{195}Pt-NMR-Spektroskopie	71
2.5.4.	^{195}Pt-NMR-Daten	72
3.	Experimenteller Teil	
3.1.	Arbeitsmethodik, physikalische Messungen, Ausgangsverbindungen	76
3.2.	Platin(II)-Komplexe von α-Aminosäureestern	79
3.3.	Platin(II)-Peptidester-Komplexe	83
3.4.	Platin(IV)-Komplexe von α-Aminosäure- und Peptidestern	91
3.5.	Platinkomplexe von Cycloleucin und L-Methionylglycin	95

		Seite
4.	Zusammenfassung	98
5.	Danksagung	102
6.	Literaturverzeichnis	103

A B K Ü R Z U N G E N

Me	Methyl	Gly	Glycin
Et	Ethyl	Ala	Alanin
iPr	Isopropyl	Abu	Aminobuttersäure
nBu	n-Butyl	Val	Valin
iBu	Isobutyl	Leu	Leucin
Ph	Phenyl	cLeu	Cycloleucin
tu	Thioharnstoff	Pro	Prolin
i.p.	intraperitoneal	Phe	Phenylalanin
DCCD	Dicyclohexylcarbo-diimid	His	Histidin
		EDDA	Ethylendiamin-N,N'-diessigsäure
EDC	N-Ethyl-N'(3-dimethyl-aminopropyl)carbodi-imid-hydrochlorid	Cys	Cystein
		Met	Methionin
ox	Oxalat		
mal	Malonat		
diphos	1,2-Bis(diphenyl-phosphano)ethan		
DMSO	Dimethylsulfoxid		

IR-Spektren:

ν	Valenzschwingung	w	schwach
δ	Deformations-schwingung	br	breit
		sh	Schulter
s	stark	asym.	antisymmetrisch
m	mittelstark	sym.	symmetrisch

NMR-Spektren:

δ	chem. Verschiebung	s	Singulett
J	Kopplungskonstante	d	Dublett
$\Delta\nu_{1/2}$	Halbhöhenbreite	t	Triplett
TMS	Tetramethylsilan	q	Quartett
br	breit	m	Multiplett

1. Einleitung

Die "Anorganische Biochemie" ist ein noch junges, aber bereits vielbeachtetes und erfolgreiches Forschungsgebiet der Chemie [1, 2]. Als Zweig der Biochemie untersucht sie die biologischen Moleküle, bei denen typisch anorganische Elemente ein wesentlicher Bestandteil sind.

So kennt man heute zahlreiche Proteine, die "Metalloproteine", die Übergangsmetalle in koordinativer Bindung enthalten [3]. Um die Strukturen und die Funktionen dieser komplizierten Moleküle besser zu verstehen, synthetisiert man oft einfache Aminosäure- und Peptidkomplexe als Modelle für die Metalloproteine. Am umfangreichsten ist die Reihe der Kupfer-Aminosäure- und -Peptidkomplexe.

Obwohl Platin in lebenden Organismen nicht vorkommt, wurden Platin-Aminosäurekomplexe - vor allem von Volshtein und seiner Gruppe - eingehend untersucht [4].

Platinkomplexe von Aminosäuren und Peptiden sind in pharmakologischer und chemischer Hinsicht interessant:

1. Nachdem Rosenberg im Jahre 1969 die Antitumoraktivität von cis-Diammindichloroplatin(II) entdeckt hatte [5], wurde in den folgenden Jahren eine Vielzahl von Platinkomplexen dargestellt und auf ihre cytostatische Wirkung untersucht [6, 7]. Bei der Suche nach Struktur-Wirkungsbeziehungen ergab sich, daß hauptsächlich ungeladene Aminkomplexe von Platin(II), die stets cis-Konfiguration aufweisen müssen, aktiv sind [8-11]. Heute nimmt die Rosenberg-Verbindung unter den Markennamen "Platinol", "Neoplatin" und "Platinex" einen wichtigen Platz unter den Medikamenten zur Krebsbehandlung ein. Wegen der relativ hohen Toxizität von cis-Diammindichloroplatin(II)

ist man bestrebt, neue Komplexe mit gleicher Aktivität, aber besserer Verträglichkeit zu finden. Die Verwendung von Aminosäuren und Peptiden als Aminliganden ist von großem Interesse, da Aminosäuren und unter diesen besonders Glycin von Tumorzellen in erhöhtem Maße aufgenommen werden (Pinocytose) [12, 13]. Dadurch sollte, wie schon am Beispiel von cis-$PtCl_2$(Gly-GlyOEt)$_2$ gezeigt wurde [14], eine Anreicherung in Tumorzellen und damit eine selektive Wirkung erreicht werden.

2. Bei der Synthese von Peptiden kondensiert man die Carboxylgruppe einer Aminosäure mit der α-Aminogruppe einer zweiten Aminosäure. Um ein definiertes Produkt zu erhalten, ist es notwendig, alle funktionellen Gruppen, die zu Nebenreaktionen führen können, durch reversible Schutzgruppen zu blockieren [15].

Wegen der großen Stabilität der Pt-N-Bindung kann Platin als wirksame Aminoschutzgruppe verwendet werden. So kann man Reaktionen an der Carboxylgruppe von N-koordinierten Aminosäuren und Peptiden durchführen, wie zum Beispiel Veresterungen oder Peptidsynthesen [16-18].

2. Allgemeiner Teil

2.1. Platin(II)-Komplexe von α-Aminosäureestern

2.1.1. Darstellung

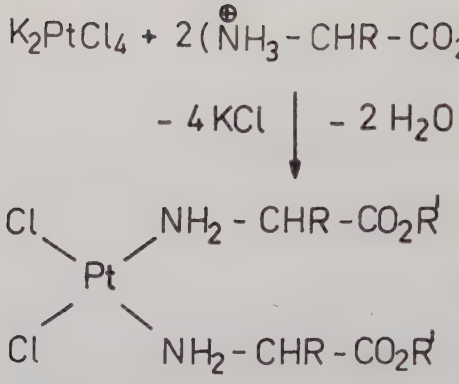
2.1.1.1. Durch Direktsynthese

Platin(II) bevorzugt als weiche Lewis-Säure die Koordination mit weichen Liganden. So sind α-Aminosäureester ausschließlich über die Aminogruppe und, wie im Falle von Cystein und Methionin, auch über S-Donorgruppen ans Platin gebunden. In der Literatur wurden bereits Komplexe mit Glycinmethylester [19], Cysteinmethylester [20, 21], Cysteinethylester [22], Methioninmethylester [21], Phenylglycin- [23] und Phenylalaninestern [24] sowie mit Diaminocarbonsäureestern [25, 26] beschrieben.

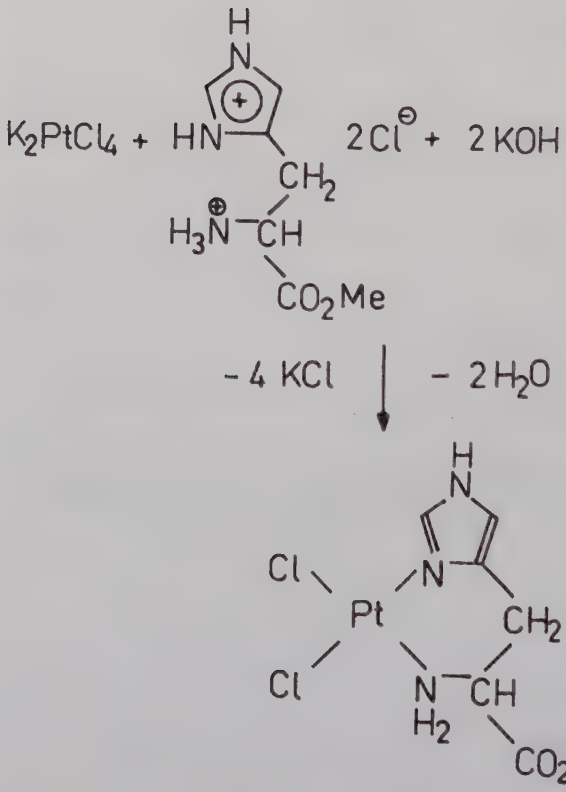
cis-Diamindichloroplatin(II)-Komplexe entstehen bei der direkten Umsetzung von Aminen mit $PtCl_4^{2-}$ [27, 28]. Der im Vergleich zum Amin stärkere trans-Effekt des Chloro-Liganden [29] dirigiert dabei den Angriff des zweiten eintretenden Amins in die cis-Position zum ersten. Die Reaktion endet meist auf der Stufe des ungeladenen Komplexes.

Beim Palladium(II) werden unter ähnlichen Reaktionsbedingungen die trans-Isomeren erhalten [30].

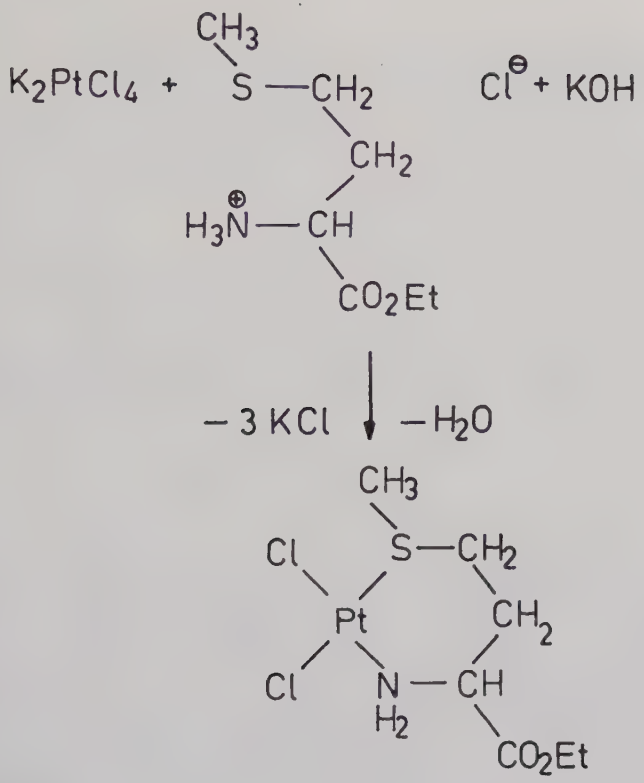
Entsprechend wurden in wäßriger Lösung K_2PtCl_4 mit den α-Aminosäureestern umgesetzt, die in situ aus ihren Hydrochloriden durch Zugabe von Kaliumhydroxid freigesetzt wurden.



	R	R'
1	H	Et
2	H	nBu
3	Et	Me
4	iBu	Et



5



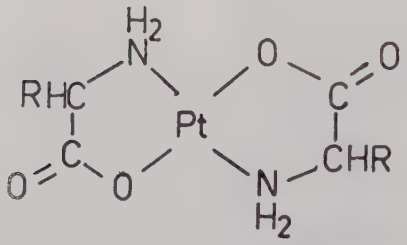
6

Um eine Hydrolyse der Aminosäureester und die Bildung von Diketopiperazinen zu vermeiden, wurde die Base sehr langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Bei dieser Reaktionsführung sind die α-Aminosäureester-Komplexe in guter Ausbeute und ausschließlich als cis-Isomere zugänglich.

2.1.1.2. Durch Reaktionen an koordinierten α-Aminosäuren

Im Jahre 1892 beschrieb Wallin die Synthese von trans-Dichlorobis(glycinethylester)platin(II) 7, das er aus dem Chelatkomplex trans-Bis(glycinato)platin(II) durch Reaktion mit Ethanol und Chlorwasserstoff erhielt [31].

Diese Reaktion ist auf alle ungeladenen Platin(II)-Aminosäure-Chelatkomplexe und Alkohole anwendbar. Dabei tritt Ringöffnung und gleichzeitige Veresterung der Carboxylgruppe ein. Die jeweilige cis- oder trans-Konfiguration am Platin bleibt erhalten.

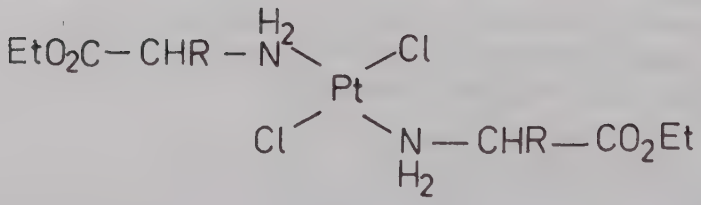


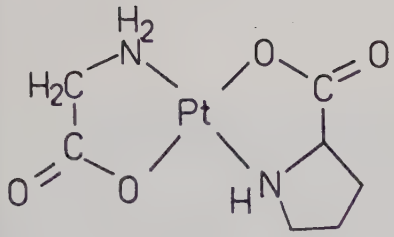
+ 2 EtOH + 2 HCl

- 2 H_2O

7 R=H

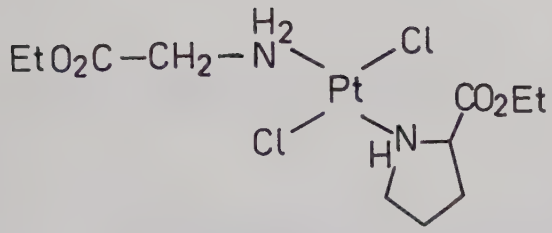
8 R=Me



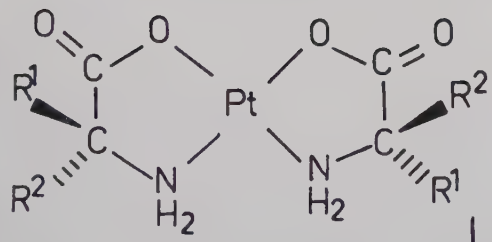


+ 2 EtOH + 2 HCl

- 2 H_2O

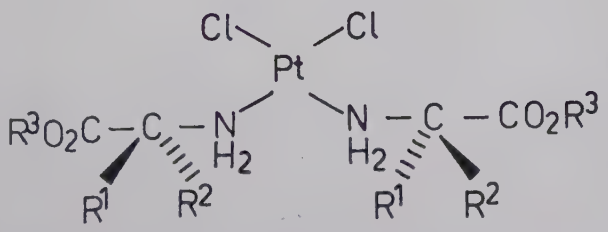


9



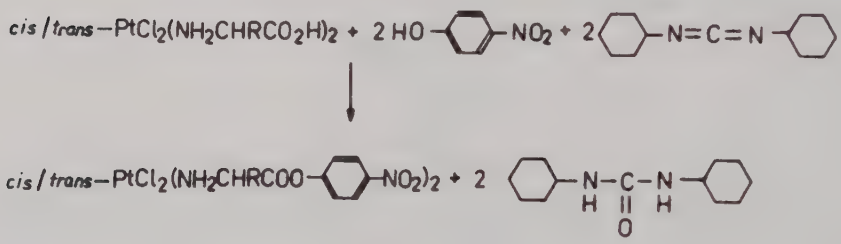
+ 2 R^3OH + 2 HCl

- 2 H_2O

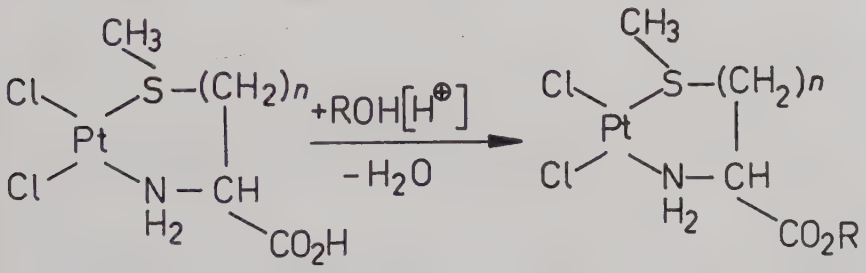


	R^1	R^2	R^3
10	H	H	iPr
11	Me	H	Et
12	H	Me	Et
13	$-(CH_2)_4-$		Et

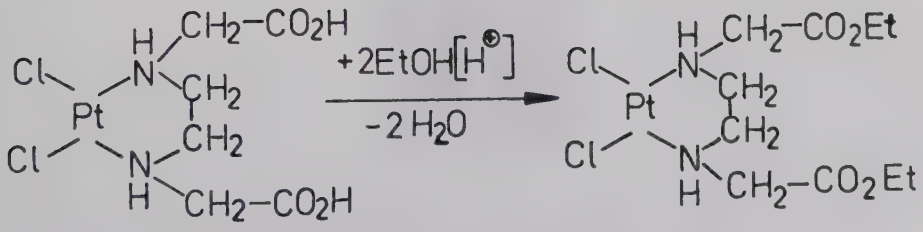
Wie bereits früher gezeigt worden ist, lassen sich die freien Carboxylgruppen von N-koordinierten Aminosäuren mit akzeptorsubstituierten Phenolen, wie zum Beispiel 4-Nitrophenol, und Dicyclohexylcarbodiimid als Kupplungsreagens verestern [17, 18]. Man erhält dabei Komplexe mit aktivierten Aminosäureestern als Liganden, die einer Reihe von interessanten Folgereaktionen zugänglich sind [17].



Alkylesterkomplexe lassen sich einfach auch durch Veresterung der nicht-koordinierten Carboxylgruppe entsprechender Aminosäurekomplexe mit Alkoholen unter der katalytischen Wirkung von Chlorwasserstoff gewinnen.



	n	R
14	1	Et
15	2	Me
6	2	Et



16

2.1.2. IR-Spektren

Die cis- und die trans-Isomeren lassen sich an Hand chemischer Reaktionen und durch ihre spektroskopischen Daten unterscheiden.

Mit Hilfe des Kurnakov-Tests, d.h. durch Reaktion mit Thioharnstoff, erhält man von Komplexen des Typs $PtCl_2(Amin)_2$ je nach cis- oder trans-Struktur zwei verschiedene Produkte [32]. Bei den cis-Isomeren entsteht ein gelber Niederschlag der Zusammensetzung $[Pt(tu)_4]Cl_2$, während die trans-Isomeren farblose Niederschläge der Formel trans-$[Pt(tu)_2(Amin)_2]Cl_2$ ergeben.

$$cis\text{-}[PtCl_2(Amin)_2] + 4\ tu \longrightarrow \underset{\text{gelb}}{[Pt(tu)_4]Cl_2\downarrow} + 2\ Amin$$

$$trans\text{-}[PtCl_2(Amin)_2] + 2\ tu \longrightarrow \underset{\text{farblos}}{trans\text{-}[Pt(tu)_2(Amin)_2]Cl_2\downarrow}$$

Abb. 1. Der russische Chemiker Nikolai Semenovich Kurnakov (1860 - 1941)

Am einfachsten läßt sich die Konfiguration IR-spektroskopisch nachweisen. Die Komplexe des Typs trans-$[PtCl_2(Amin)_2]$ gehören zur Symmetriegruppe D_{2h} (mit den Liganden als Punktmassen), während die des Typs cis-$[PtCl_2(Amin)_2]$ zur Gruppe C_{2v} gehören, also geringere Symmetrie besitzen. Man sollte daher für die cis-Isomeren ein bandenreicheres IR-Spektrum erwarten. Tatsächlich findet man für einige Valenzschwingungen, zum Beispiel die der N-H-, C=O-, Pt-N- und Pt-Cl-Gruppierung mehrere Banden [33]. Aussagekräftig ist vor allem der Bereich der Pt-Cl-Valenzschwingungen (350-300 cm^{-1}). Hier erhält man bei den cis-Komplexen zwei Banden, da die symmetrische und die antisymmetrische Valenzschwingung infrarotaktiv ist; dagegen ist in den trans-Komplexen nur die antisymmetrische ν(PtCl)-Schwingung IR-aktiv.

Zur Zuordnung der übrigen Banden wurden vor allem die Arbeiten von Nakamoto über Glycinkomplexe herangezogen [34-36].

Tab. 1. Charakteristische IR-Absorptionen (cm^{-1}) von Platin(II)-Aminosäureester-Komplexen (in KBr)

Verbindung	ν(NH)	ν(C=O)	δ(NH)	ν(PtCl)
cis-$PtCl_2(GlyOEt)_2$ 1	3280 m 3265 m 3210 s 3130 m	1755 s 1747 sh 1731 s	1593 m 1587 m 1580 s	330 sh 323 s
cis-$PtCl_2(GlyO\text{-}nBu)_2$ 2	3270 sh 3250 m 3202 s 3130 m	1755 s 1750 sh 1731 m	1595 sh 1585 m 1576 s	322 m 317 sh

Tab. 1. (Fortsetzung)

Verbindung	ν(NH)	ν(C=O)	δ(NH)	ν(PtCl)
cis-$PtCl_2$(DL-α-AbuOMe)$_2$ 3	3250 w 3228 m 3200 s 3172 m 3100 w	1733 s 1721 s	1573 m 1555 m	336 m 328 m
cis-$PtCl_2$(L-LeuOEt)$_2$ 4	3280 sh 3240 m 3185 s 3108 m	1735 sh 1727 s	1582 sh 1558 m	337 sh 323 m
$PtCl_2$(L-HisOMe) 5	3230 s,br 3184 s,br 3124 m 3048 w	1737 s	1588 m 1567 w	333 sh 323 m
$PtCl_2$(L-MetOEt) 6	3260 m 3200 m 3125 w	1724 s	1578 m	337 m 313 m
trans-$PtCl_2$(GlyOEt)$_2$ 7	3270 s 3210 s 3147 w 3121 m	1745 m 1725 s	1587 m 1575 m	332 s
trans-$PtCl_2$(L-AlaOEt)$_2$ 8	3280 m 3232 s 3140 m	1734 s	1590 m 1578 sh	328 m
trans-$PtCl_2$(GlyOEt)· ·(L-ProOEt) 9	3268 s 3202 m 3162 m 3128 w	1727 s	1576 m 1560 sh	329 m

Tab. 1. (Fortsetzung)

Verbindung	ν(NH)	ν(C=O)	δ(NH)	ν(PtCl)
cis-$PtCl_2$(GlyO-iPr)$_2$ 10	3252 m 3230 s 3188 m 3090 w	1746 s	1580 m 1551 s	341 sh 330 s
cis-$PtCl_2$(L-AlaOEt)$_2$ 11	3270 sh 3212 m 3182 m 3115 w	1743 s 1730 sh	1584 sh 1576 m 1566 m	323 m 314 m
cis-$PtCl_2$(D-AlaOEt)$_2$ 12	3210 m 3180 m 3115 w	1749 sh 1742 s	1576 m 1564 m	324 m 314 m
cis-$PtCl_2$(cLeuOEt)$_2$ 13	3255 m 3193 s 3135 s	1713 s	1590 m 1558 sh	333 m 322 sh
$PtCl_2$(S-Me-L-CysOEt) 14	3240 m 3160 m 3095 sh 3075 w	1732 s	1578 m 1562 sh	337 m 307 m
$PtCl_2$(L-MetOMe) 15	3255 m 3190 m 3120 w	1733 s	1578 m 1557 sh	343 m 320 m
$PtCl_2$(EDDA-OEt) 16	3132 m	1740 s	?	325 m

2.1.3. ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren

Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren zahlreicher Platin(II)-Aminosäurekomplexe wurden von Erickson eingehend untersucht [37, 38]. Diese Daten waren eine wertvolle Hilfe bei der Interpretation der Spektren der hier beschriebenen Aminosäureester-Komplexe. Die Zuordnung der ^{1}H-Resonanzsignale wurde durch deren Kopplungsmuster und durch deren Integration bestätigt. Die Signale einiger α-CH-Protonen sowie der SCH_3-Protonen sind von schwachen ^{195}Pt-Seitenbanden umgeben. Bei dem Methioninester-Komplex 6 liegt der sechsgliedrige Chelatring in der Sesselkonformation vor; deshalb findet man für die SCH_3-Protonen zwei nahe beieinanderliegende Singuletts, jeweils eines für die axiale und die äquatoriale Anordnung der Methylgruppe. Die Signale der Aminprotonen sind durch das Quadrupolmoment des ^{14}N-Kerns sehr breit.

In den ^{13}C-NMR-Spektren wurden die Signale aller C-Atome gefunden. Kopplungen zwischen den ^{13}C- und ^{195}Pt-Kernen wurden in keinem Fall beobachtet.

Die NMR-Spektren der cis-Isomeren unterscheiden sich von denen der entsprechenden trans-Isomeren geringfügig dadurch, daß die Signale der cis-Verbindungen bei etwas tieferem Feld liegen.

Tab. 2. ^{1}H-NMR-Daten (δ in ppm rel. zu ext. TMS) von Platin(II)-Aminosäureester-Komplexen

Verbindung	Lösungs-mittel	NH	α-CH	Aminosäurerest CH	Aminosäurerest CH_2	Aminosäurerest CH_3	Esterrest CH_2	Esterrest CH_3
cis-$PtCl_2$(GlyOH)$_2$	a)	4,91 s,br	3,81 t[g)]	—	—	—	—	—
GlyOEt·HCl	b)	d)	4,04 s	—	—	—	4,40 q	1,38 t
cis-$PtCl_2$(GlyOEt)$_2$ 1	a)	4,96 s,br	3,80 t[g)]	—	—	—	4,20 q	1,25 t
trans-$PtCl_2$(GlyOEt)$_2$ 7	a)	4,40 s,br	3,58 t	—	—	—	4,19 q	1,24 t
cis-$PtCl_2$(GlyO-iPr)$_2$ 10	a)	5,05 s,br	3,77 t[g)]	—	—	—	5,05[i)]	1,25 d
cis-$PtCl_2$(L-AlaOEt)$_2$ 11	a)	5,01 s,br	e)	—	—	1,61 d	4,26 q	1,29 t
trans-$PtCl_2$(L-AlaOEt)$_2$ 8	a)	4,76 s,br	3,91 m	—	—	1,68 d	4,24 q	1,31 t
cis-$PtCl_2$(DL-α-AbuOMe)$_2$ 3	a)	4,77 s,br	3,74 t	—	1,28 m	0,96 t	—	3,79 s
cis-$PtCl_2$(L-LeuOEt)$_2$ 4	a)	4,99 s,br	e)	←1,96 m→		0,98 d	4,28 q	1,29 t
cis-$PtCl_2$(cLeuOEt)$_2$ 13	a)	e)	—	—	1,32 m	—	4,25 q	1,28 t
trans-$PtCl_2$(GlyOEt)··(L-ProOEt) 9	a)	5,25 s,br	3,62 m	—	3,21 m	—	4,23 m	1,31 m

Tab. 2. (Fortsetzung)

Verbindung	Lösungs-mittel	NH	α-CH	Aminosäurerest CH	CH_2	CH_3	Esterrest CH_2	CH_3
$PtCl_2$(L-HisOMe) 5	a)	e)	e)	e)	2,93 s	——	——	3,74 s
$PtCl_2$(S-Me-L-CysOEt) 14	c)	f)	e)	——	3,08 d 2,66 s[h)]		4,26 q	1,31 t
$PtCl_2$(L-MetOEt) 6	c)	f)	3,64 m	——	1,37 q 2,60 s[h)] 2,45 t 2,63 s[h)]		4,31 q	1,35 t

a) D_6-Aceton b) D_2O c) CD_3OD
d) rascher H/D-Austausch e) wurde nicht beobachtet f) unter Lösungsmittelsignal
g) $^3J(^1H\text{-}^{195}Pt)$ = 34 Hz h) $^3J(^1H\text{-}^{195}Pt)$ = 53 Hz i) hier CH statt CH_2, Septett

Tab. 3. ^{13}C-NMR-Daten (^{1}H-entkoppelt, δ in ppm rel. zu ext. TMS, in D_6-Aceton) von Platin(II)-Aminosäureester-Komplexen

Verbindung	α-CH_2	COO	Esterrest CH_2	Esterrest CH_3
cis-$PtCl_2(GlyOH)_2$	48,64	172,58	—	—
cis-$PtCl_2(GlyOEt)_2$ 1	48,97	171,64	62,56	14,78
trans-$PtCl_2(GlyOEt)_2$ 7	47,66	a)	61,87	14,28

a) konnte nicht eindeutig zugeordnet werden.

2.1.4. Pharmakologische Tests

Seit Rosenbergs Entdeckung [5] ist die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der antitumoraktiven cis-Platin-Verbindungen Gegenstand intensiver Forschungen. Es gilt heute als sicher, daß die cytostatische Wirkung auf einer Komplexbildung zwischen Platin und der DNA im Zellkern beruht. Es kommt so zu einer Hemmung der DNA-Synthese, während die RNA- und Protein-Synthese deutlich weniger gehemmt werden [8-11].

Zunächst findet ein passiver Transport der Komplexe cis-$PtX_2(Amin)_2$ durch die Zellmembran in die Tumorzelle statt. Die Amin-Liganden fungieren dabei als "carrier-Liganden" der Wirkgruppe cis-PtX_2. In der Zelle kommt es dann zu einer Hydrolyse, wobei unter Abspaltung der Liganden X verschiedene ein- und mehrkernige Aqua- und Hydroxokomplexe entstehen können [39]. Die anionischen Liganden X bezeich-

net man daher als "leaving groups"; es sind meist Chlorid, Oxalat, Malonat oder substituiertes Malonat. Schließlich bildet sich ein Platin-DNA-Komplex. Als Koordinationsstelle wird dabei das N-7-Atom der Nucleobase Guanin bevorzugt. Dies kann auf Grund NMR-spektroskopischer Befunde [40, 41] und durch Röntgenstrukturanalyse einiger Modellkomplexe [42] als wahrscheinlich gelten. Man geht heute davon aus, daß das Platin zwei Guanin-Basen innerhalb eines DNA-Stranges verknüpft ("intrastrand cross-linking"). Die beiden Basen müssen dabei nicht unbedingt benachbart sein; andernfalls entsteht eine Schleife im DNA-Strang ("micro-loop") [43, 44]. Dagegen wird heute die Verknüpfung zweier DNA-Stränge ("interstrand cross-linking") nicht mehr vertreten. Außerdem ist die Bildung eines Chelatringes zwischen dem cis-$Pt(NH_3)_2$-Rest und den Atomen N-7 und O-6 des Guanin bis heute noch unbewiesen, obwohl diese Theorie die alleinige Aktivität der cis-Isomeren sehr einfach erklären würde [39].

Einige der in diesem Abschnitt beschriebenen Platin(II)-Aminosäureester-Komplexe wurden auf ihre Antitumorwirkung untersucht [45]. Als in vitro-Testmodelle wurden die MDA-MB 231-Mammatumorzellinie und eine aus dem ADJ/PC 6-Plasmacytom der Balb/C-Maus gewonnene Zellsuspension verwendet. Als Maß für die cytostatische Aktivität wurde die Hemmung des ^{3}H-Thymidin-Einbaus bestimmt. Dabei zeigte nur der Komplex 2 eine ausgeprägte Hemmwirkung (Tab. 4 und 5).

Die Verbindungen 1 und 2 wurden zusätzlich in vivo an der L 1210-Leukämie weiblicher CDF_1-Mäuse getestet. Der Quotient aus der mittleren Überlebenszeit (MST) behandelter (treated) und unbehandelter (control) Tiere wird als Maß für die Wirksamkeit genommen, wobei eine bedeutsame Aktivität bei Werten $\geq$ 125% vorliegt. Bei diesem Test zeigte der Komplex 1 eine geringe Aktivität (Tab. 6).

Vermutlich werden die komplexgebundenen Aminosäureester im Organismus hydrolysiert. Die Platinkomplexe des Typs cis-$PtCl_2(NH_2CHRCOOH)_2$ mit freier Carboxylgruppe erwiesen sich als inaktiv [47].

Tab. 4. In vitro-Aktivität von Platin(II)-Aminosäureester-Komplexen gegen MDA-MB 231-Mammatumorzellen

Verbindung	Konzentration (mol/l)	% Hemmung des ^{3}H-Thymidin-Einbaus
cis-$PtCl_2(GlyOH)_2$	1.10^{-5}	29,9
	5.10^{-6}	20,2
	1.10^{-6}	6,6
cis-$PtCl_2(GlyOEt)_2$ 1	1.10^{-5}	33,0
	5.10^{-6}	29,5
	1.10^{-6}	19,6
cis-$PtCl_2(GlyO\text{-}nBu)_2$ 2	1.10^{-5}	72,5
	5.10^{-6}	32,7
	1.10^{-6}	14,6
cis-$PtCl_2(L\text{-}AlaOEt)_2$ 11	1.10^{-5}	20,7
	5.10^{-6}	10,8
	2.10^{-6}	2,3
cis-$PtCl_2(D\text{-}AlaOEt)_2$ 12	1.10^{-5}	18,4
	5.10^{-6}	8,9
	2.10^{-6}	6,1
cis-$PtCl_2(L\text{-}LeuOEt)_2$ 4	1.10^{-5}	36,6
	5.10^{-6}	4,0
	2.10^{-6}	2,0

Tab. 4. (Fortsetzung)

Verbindung	Konzentration (mol/l)	% Hemmung des ^{3}H-Thymidin-Einbaus
cis-$PtCl_2$(cLeuOEt)$_2$ 13	$1 \cdot 10^{-5}$	9,4
	$5 \cdot 10^{-6}$	9,3
	$2 \cdot 10^{-6}$	2,0
$PtCl_2$(EDDA-OEt) 16	$1 \cdot 10^{-5}$	24,2
	$5 \cdot 10^{-6}$	9,3
	$1 \cdot 10^{-6}$	6,5

Tab. 5. In vitro-Aktivität von Platin(II)-Aminosäureester-Komplexen gegen ADJ/PC 6-Plasmacytomzellen

Verbindung	Konzentration (mol/l)	% Hemmung des ^{3}H-Thymidin-Einbaus
cis-$PtCl_2(NH_3)_2$	$1 \cdot 10^{-5}$	90,1
	$3{,}3 \cdot 10^{-6}$	82,3
	$3{,}3 \cdot 10^{-7}$	48,1
cis-$PtCl_2$(GlyOEt)$_2$ 1	$1 \cdot 10^{-5}$	34,4
	$5 \cdot 10^{-6}$	28,2
	$1 \cdot 10^{-6}$	18,6
cis-$PtCl_2$(GlyO-nBu)$_2$ 2	$1 \cdot 10^{-5}$	53,7
	$5 \cdot 10^{-6}$	44,7
	$1 \cdot 10^{-6}$	7,6

Tab. 6. In vivo-Aktivität von Platin(II)-Aminosäureester-Komplexen gegen L 1210-Leukämie weiblicher CDF_1-Mäuse

Verbindung	Dosis i.p. (mg/kg)	$\frac{\text{MST treated}}{\text{MST control}}$ (%)
cis-$PtCl_2(NH_3)_2$	10	192
	8	183
	6	175
	4	158
cis-$PtCl_2(GlyOEt)_2$ 1	64	133
	32	117
	16	108
	8	100
cis-$PtCl_2(GlyO\text{-}nBu)_2$ 2	64	108
	32	100
	16	108
	8	100

Die von anderen Autoren getesteten Platin(II)-Aminosäure- und -Aminosäureester-Komplexe zeigen entweder keine oder nur eine schwache Antitumorwirkung [7, 23, 25, 46-48]. Eine sehr gute, mit cis-$PtCl_2(NH_3)_2$ vergleichbare Wirkung an der L 1210-Leukämie der Maus besitzen jedoch Komplexe mit Diaminobernsteinsäure und deren Estern als Liganden [25, 26].

Kürzlich wurde über Platin(II)-Komplexe berichtet, die sowohl Aminosäuren als auch Nucleobasen als Liganden enthalten [49, 50]. Solche Verbindungen können möglicherweise bei der Anwendung antitumoraktiver Platin-Aminosäure-komplexe in vivo entstehen.

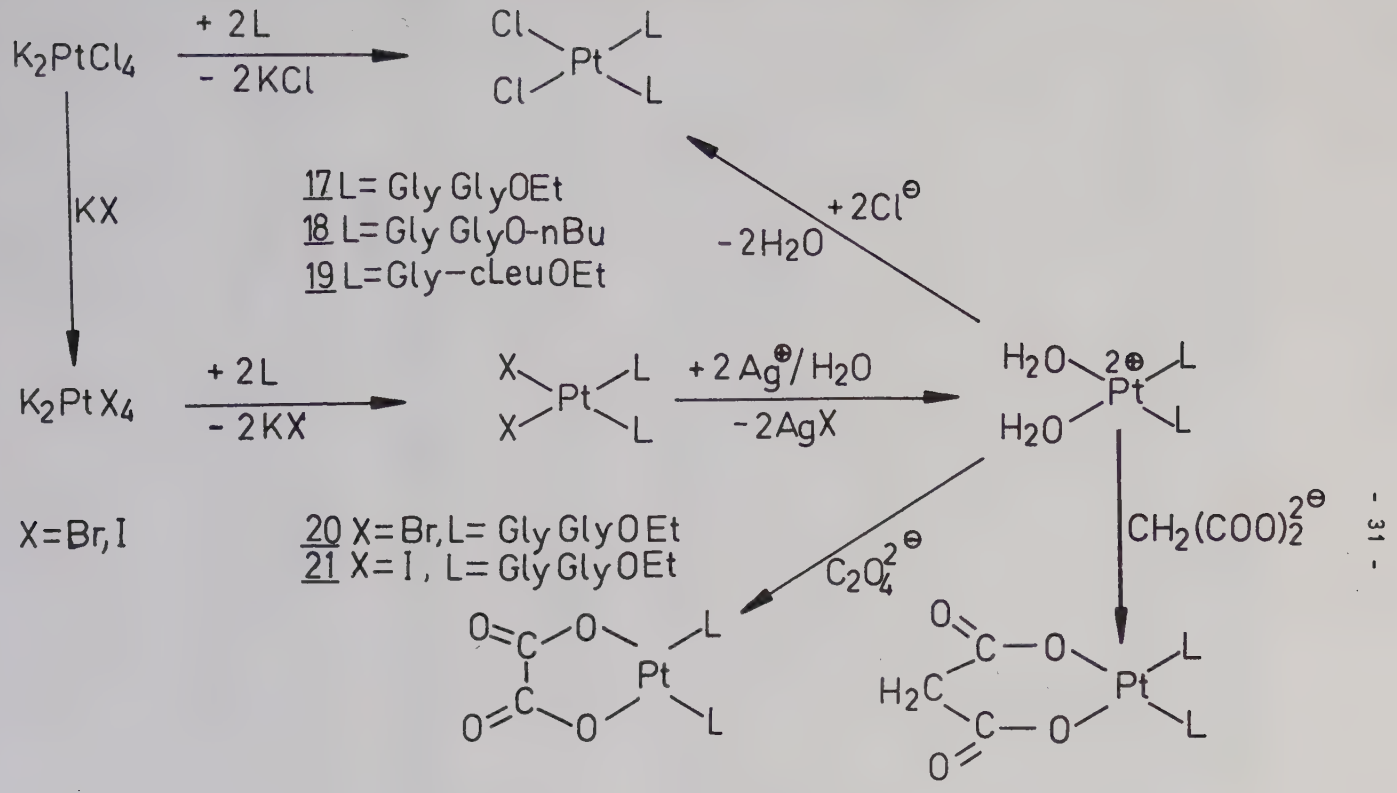
2.2. Platin(II)-Peptidester-Komplexe

2.2.1. Darstellung

2.2.1.1. Durch Direktsynthese

In ähnlicher Weise wie Aminosäureester-hydrochloride lassen sich auch Peptidester-hydrochloride mit K_2PtCl_4 umsetzen (siehe Abschnitt 2.1.1.1.). Man erhält dann cis-Dichlorobis(peptidester)platin(II)-Komplexe [18, 51]. Die Liganden sind über die Aminogruppe an das Platin koordiniert.

Analoge Bromo- und Iodokomplexe sind aus K_2PtBr_4 und K_2PtI_4 zugänglich, die man in situ aus K_2PtCl_4 und einem großen Überschuß an Kaliumbromid bzw. -iodid erhält. Durch wasserlösliche Silbersalze lassen sich die Halogenoliganden abspalten; man erhält dann schwerlösliches Silberhalogenid und kationische Diaquakomplexe [28]. Diese werden nicht isoliert, sondern gleich mit Chlorid, Oxalat oder Malonat zu den entsprechenden Produkten (17-19, 22, 23) umgesetzt. Bei dieser "Silbersalzmethode" bleibt die cis-Konfiguration erhalten. Sie liefert im allgemeinen sehr reine cis-Produkte in guter Ausbeute, da Bromid und Iodid leichter austretende Gruppen und auch stärker trans-dirigierende Liganden sind.

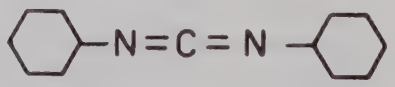

K2PtCl4
+ 2L
- 2KCl
KX
K2PtX4
+ 2L
- 2KX
X=Br, I
17 L= Gly GlyOEt
18 L= Gly GlyO-nBu
19 L=Gly-cLeuOEt
+2Cl⊖
-2H2O
+2Ag⊕/H2O
-2AgX
20 X=Br, L= Gly GlyOEt
21 X=I , L= Gly GlyOEt
C2O4 2⊖
CH2(COO)2 2⊖
22 L=GlyGlyOEt
23 L=GlyGlyOEt

2.2.1.2. Durch Peptidsynthese an N-koordinierten α-Aminosäuren

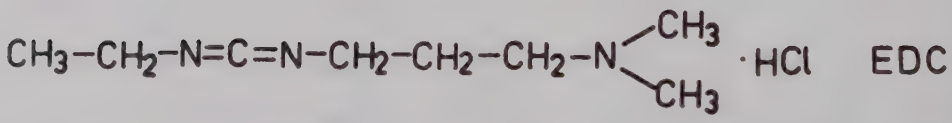
Die Verwendung von Übergangsmetallionen als Schutzgruppen in der Peptidsynthese ist eine interessante Bereicherung der rein organischen Verfahren [52].

Wie Isied gezeigt hat, erwies sich der Pentamminkobalt(III)-rest als günstige Carboxylschutzgruppe [53-56]. Mit entsprechenden Aminosäurekomplexen lassen sich Peptide an der nicht-koordinierten Aminogruppe aufbauen.

Mit Platin als Aminoschutzgruppe kann man Peptidesterkomplexe durch Peptidsynthese an den aminokoordinierten Aminosäuren darstellen. Als Kupplungsreagens wird dabei das in der Peptidchemie viel verwendete Dicyclohexylcarbodiimid (DCCD) eingesetzt [16-18, 57]. Als Nebenprodukt entsteht Dicyclohexylharnstoff, dessen Abtrennung jedoch oft Schwierigkeiten bereitet. Vor kurzem wurde daher ein polymeres Carbodiimid als Kupplungsreagens vorgeschlagen [58].



DCCD

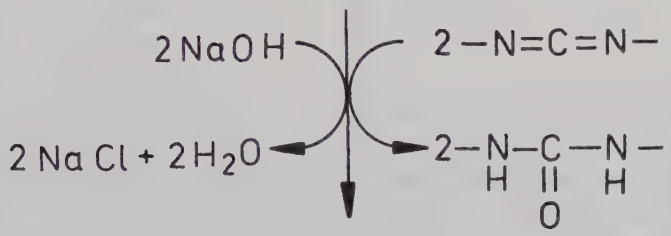


EDC

In der vorliegenden Arbeit wurde N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid (EDC) verwendet. Mit diesem Reagens lassen sich Peptidsynthesen im wäßrigen Medium als Ein-Topf-Verfahren ausführen [59, 60].

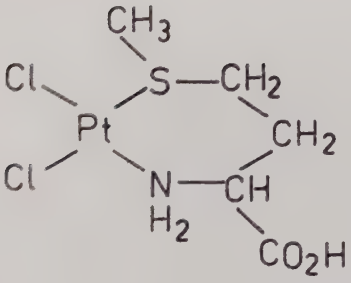
Diese Methode hat den großen Vorteil, daß sowohl Carbodiimid als auch das entstehende Harnstoffderivat in Wasser löslich ist und somit eine leichte Abtrennung des gewünschten Produktes, des Peptidesterkomplexes, möglich ist. Man erhält im allgemeinen sehr reine Produkte in allerdings mäßiger Ausbeute.

$$PtCl_2(NH_2CH_2CO_2H)_2 + 2NH_2CH_2CO(NHCH_2CO)_nOEt \cdot HCl$$

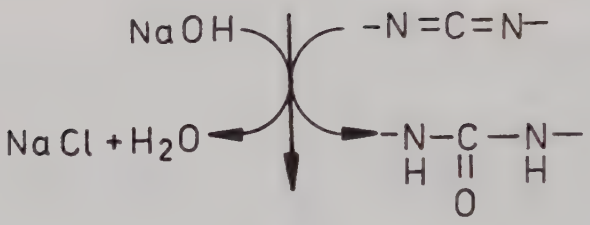


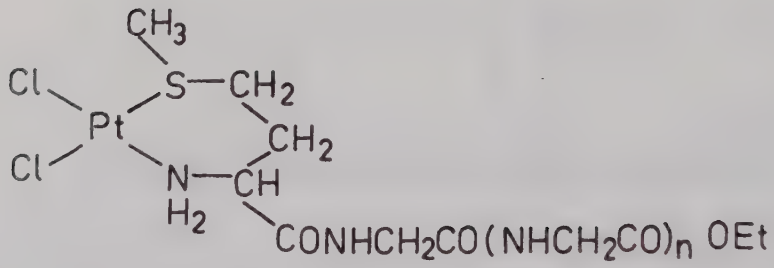
$$PtCl_2(NH_2CH_2CONHCH_2CO[NHCH_2CO]_nOEt)_2$$

17 *cis*, n = 0
24 *trans*, n = 0
25 *trans*, n = 1



+ $NH_2CH_2CO(NHCH_2CO)_n OEt \cdot HCl$





26 n=0
27 n=1

In manchen Fällen beobachtet man eine Nebenreaktion. Da man zur Freisetzung der Aminosäure- bzw. Peptidester aus ihren Hydrochloriden eine starke Base hinzufügen muß, können die Ausgangskomplexe $PtCl_2(NH_2CHRCOOH)_2$ unter Deprotonierung in die Chelatkomplexe $Pt(NH_2CHRCOO)_2$ übergehen. Offensichtlich verläuft diese Reaktion aus thermodynamischen und kinetischen Gründen rascher als die Peptidbildung. Dies wird vor allem bei Pt-koordinierten höheren Aminosäuren, wie zum Beispiel Leucin beobachtet. Man kann diese Nebenreaktion meist dadurch zurückdrängen, daß man die Base sehr langsam zutropft und bei niedriger Temperatur arbeitet.

2.2.2. IR-Spektren

Hier gilt ähnliches wie für die Aminosäureester-Komplexe (siehe Abschnitt 2.1.2.). Charakteristisch ist der Bereich von 1800-1500 cm^{-1}. Hier erscheinen die Banden für die Valenzschwingung der Estercarbonylgruppe bei 1760-1710 cm^{-1} und die der Säureamidgruppe bei 1690-1640 cm^{-1}; letztere bezeichnet man oft als Amid I-Banden. Um 1600 cm^{-1} ist die weniger intensive Bande für die NH_2-Deformationsschwingung zu finden. Die Banden bei 1590-1530 cm^{-1} sind verschiedenen Deformationsschwingungen der Säureamidfunktion (Amid II-Banden) zuzuordnen. Die ν(C=O)-Banden des Oxalato- und Malonatokomplexes (22 und 23) überlagern sich mit den Amid I-Banden. Bei den Tripeptidesterkomplexen (25 und 27) sind die Amid I-Banden erwartungsgemäß deutlich intensiver als die Esterbanden.

Die Spektren der Verbindungen 17, 24 und 26 stimmen gut mit den bereits früher veröffentlichten überein [16-18].

Tab. 7. Charakteristische IR-Absorptionen (cm^{-1})
von Platin(II)-Peptidesterkomplexen (in KBr)

Verbindung	ν(NH)	ν(C=O) Ester	ν(C=O) Amid	δ(NH)	ν(PtCl)
cis-$PtCl_2$(GlyGlyOEt)$_2$ 17	3340 s 3280 m 3230 m 3165 w 3141 w	1744 s 1733 s	1684 s 1654 s	1594 m 1565 m 1535 s	331 m 320 m
cis-$PtCl_2$(GlyGlyO-nBu)$_2$ 18	3358 sh 3325 s 3255 s 3208 s 3130 w	1752 s 1734 sh	1675 sh 1661 s	1573 sh 1560 sh 1545 s	334 m 322 sh
cis-$PtCl_2$(Gly-cLeuOEt)$_2$ 19	3309 m 3286 s 3225 m 3138 sh 3065 w	1729 s 1718 s	1688 m 1671 s	1572 m 1543 s,br	336 m 322 m
cis-$PtBr_2$(GlyGlyOEt)$_2$ 20	3328 s 3286 s 3235 sh 3215 s 3105 w	1743 s 1737 s	1685 sh 1659 s	1557 s,br	—
cis-PtI_2(GlyGlyOEt)$_2$ 21	3309 s 3290 s 3228 s 3158 s 3100 sh	1733 s 1717 s	1665 s 1649 sh	1608 s 1556 s 1536 s	—

Tab. 7. (Fortsetzung)

Verbindung	ν(NH)	ν(C=O) Ester	ν(C=O) Amid	δ(NH)	ν(PtCl)
$Pt(ox)(GlyGlyOEt)_2$ 22	3305 m 3235 m 3189 m 3120 sh 3095 sh	1746 s 1732 sh	1691 s* 1665 s,br* 1646 sh*	1582 s,br 1541 m	—
$Pt(mal)(GlyGlyOEt)_2$ 23	3261 sh 3247 s 3210 sh 3188 s 3085 m	1746 s 1728 s	1683 s* 1654 s* 1641 sh*	1607 s 1594 m 1567 m 1550 m	—
trans-$PtCl_2(GlyGlyOEt)_2$ 24	3338 m 3300 s 3252 m 3142 w 3082 w	1751 s 1732 s	1666 s 1653 s	1584 m 1558 s	339 m
trans-$PtCl_2(GlyGlyGlyOEt)_2$ 25	3282 s 3228 m 3195 m 3128 w 3090 w	1740 s	1654 s,br	1605 w 1574 m 1549 s	338 m
$PtCl_2$(L-MetGlyOEt) 26	3372 sh 3338 w 3300 m 3252 m 3195 m 3121 w	1739 s	1677 sh 1668 s	1581 sh 1548 m 1530 sh	336 m 319 m
$PtCl_2$(L-MetGlyGlyOEt) 27	3368 m 3315 s 3255 m 3195 w 3115 w 3075 w	1737 s 1732 sh	1672 s 1655 s	1580 sh 1567 sh 1549 s	338 m 318 m

* kombiniert mit ν(C=O) von Oxalat bzw. Malonat

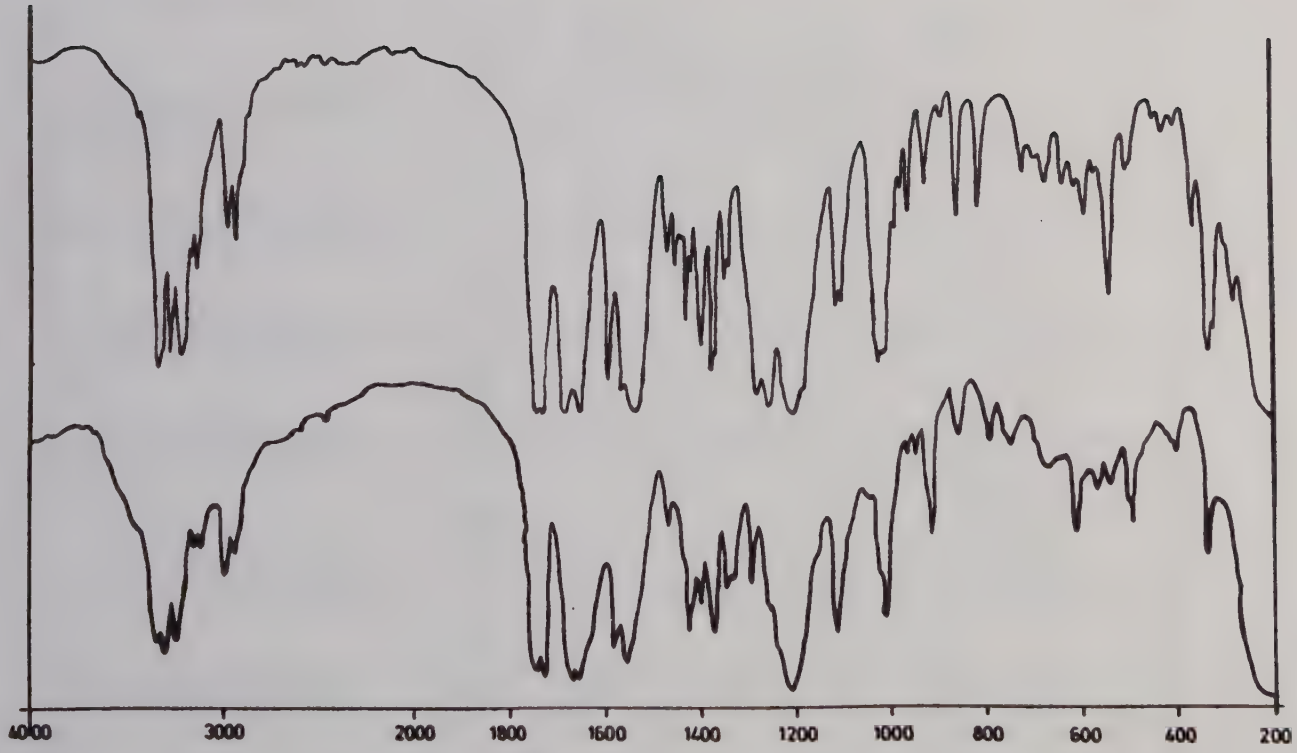


Abb. 2. IR-Spektren von cis-$PtCl_2(GlyGlyOEt)_2$ 17 (oben) und trans-$PtCl_2(GlyGlyOEt)_2$ 24 (unten) in KBr

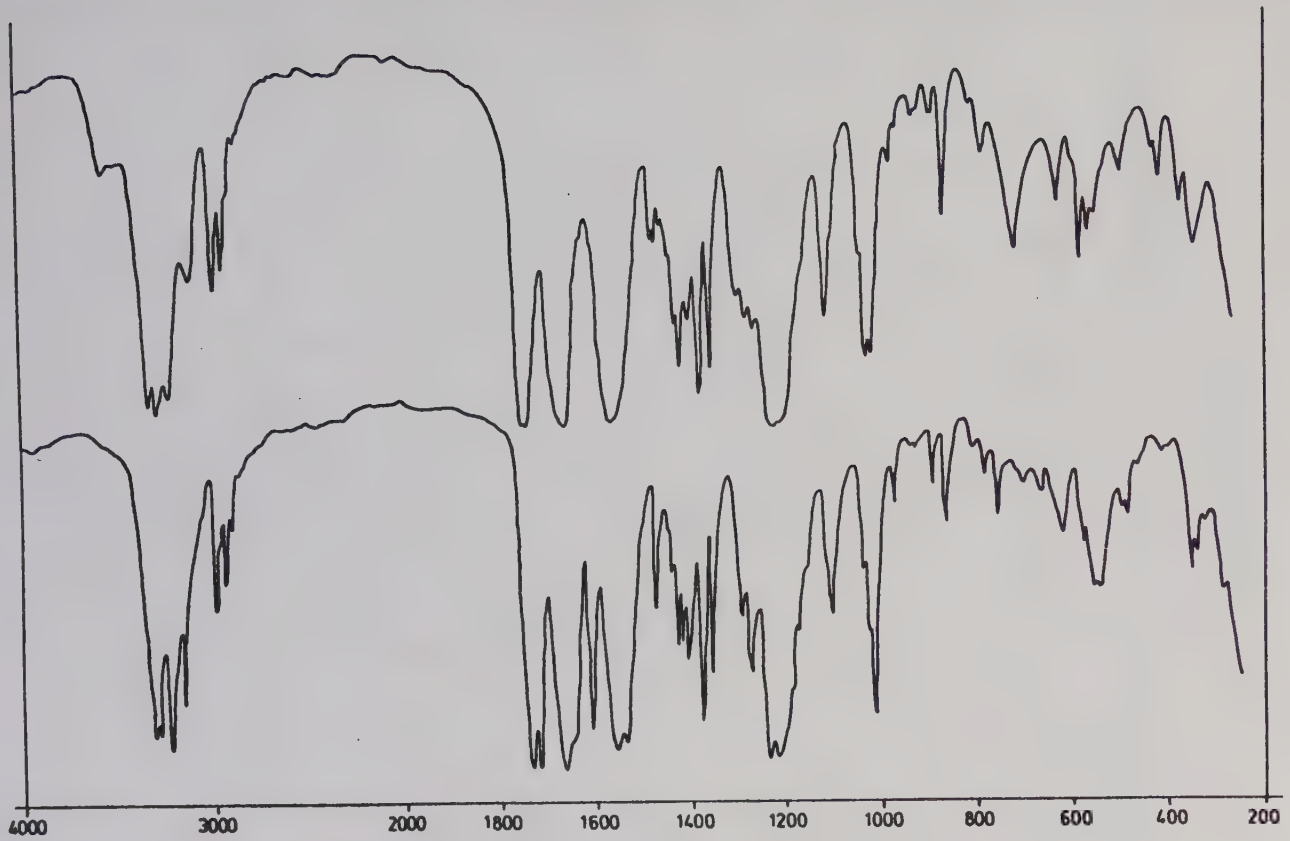


Abb. 3. IR-Spektren von cis-$PtBr_2(GlyGlyOEt)_2$ 20 (oben) und cis-$PtI_2(GlyGlyOEt)_2$ 21 (unten) in KBr

2.2.3. ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren

Einige der in diesem Abschnitt beschriebenen Peptidesterkomplexe wurden durch ihre ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren charakterisiert.

Die Spektren der cis- und trans-Isomeren unterscheiden sich nur unwesentlich (siehe Tab. 8 und 9).

Tab. 8. ^{1}H-NMR-Daten (δ in ppm rel. zu ext. TMS)
von Platin(II)-Peptidester-Komplexen

Verbindung	Lösungs-mittel	Aminosäure 1		Aminosäure 2		Esterrest	
		NH	CH	NH	CH	CH_2	CH_3
GlyGlyOEt·HCl 17a	a)	d)	3,98 s	d)	4,13 s	4,28 q	1,31 t
cis-$PtCl_2$(GlyGlyOEt)$_2$ 17	b)	4,37 s,br	3,55 t	7,75 s,br	4,00 d	4,13 q	1,22 t
trans-$PtCl_2$(GlyGlyOEt)$_2$ 24	b)	4,35 s,br	3,54 t	e)	4,05 d	4,15 q	1,23 t
$PtCl_2$(L-MetGlyOEt) 26	c)	f) CH_2:	1,27 q	g)	g)	4,25 q	1,15 t

a) D_2O b) D_6-Aceton c) CD_3OD
d) rascher H/D-Austausch e) wurde nicht beobachtet f) unter Lösungsmittelsignal
g) konnte nicht eindeutig zugeordnet werden.

Tab. 9. ^{13}C-NMR-Daten (^{1}H-entkoppelt, δ in ppm rel. zu ext. TMS, in D_6-Aceton) von Platin(II)-Peptidesterkomplexen

Verbindung	Aminosäure 1		Aminosäure 2		Esterrest	
	CH_2	CONH	CH_2	COO	CH_2	CH_3
cis-$PtCl_2$(GlyGlyOEt)$_2$ 17	48,88	169,11	42,01	170,57	61,87	14,84
trans-$PtCl_2$(GlyGlyOEt)$_2$ 24	42,86	169,66	41,66	170,48	61,49	14,47

2.2.4. Pharmakologische Tests

Eine Reihe von Peptidesterkomplexen wurde an mehreren Tumoren auf ihre hemmende Wirkung geprüft. Bei den in vitro-Tests wurde mit Hilfe des ^{3}H-Thymidineinbaus diejenige Konzentration bestimmt, die in 50% der Fälle eine Hemmung der DNA-Synthese bewirkt (IC_{50}). Dabei ergab sich, daß alle getesteten Verbindungen eine deutliche Antitumorwirkung aufweisen, während die Aminosäureester-Komplexe keine oder nur eine geringe Wirkung zeigten (siehe Abschnitt 2.1.4.). Lediglich der trans-Komplex 24 war erwartungsgemäß inaktiv. Die in vivo-Tests bestätigen recht gut die Ergebnisse der in vitro-Untersuchungen.

Der Komplex cis-$PtCl_2(GlyGlyOEt)_2$ 17 erbrachte eindeutig die besten Ergebnisse. In seiner Aktivität reicht er an die des cis-Diammindichloroplatin(II) heran, wirkt aber selektiver [14] und ist bei weitem nicht so toxisch (siehe Tab. 11). Kürzlich wurde über Untersuchungen zur Beeinflussung des Nukleinsäurestoffwechsels und zur Wirkung auf die Proteinbiosynthese durch diese Verbindung berichtet [61, 62].

Tab. 10. In vitro-Aktivität von Platin(II)-Peptidesterkomplexen gegen MDA-MB 231-Mammatumorzellen und ADJ/PC 6-Plasmacytomzellen [45, 63, 64]

Verbindung	MDA-MB 231-Mammatumor IC_{50}(mol/l)	ADJ/PC 6-Plasmacytom IC_{50}(mol/l)
cis-$PtCl_2$(GlyGlyOEt)$_2$ 17	$1{,}45 \cdot 10^{-5}$	$3{,}5 \cdot 10^{-7}$
cis-$PtCl_2$(GlyGlyO-nBu)$_2$ 18	$1{,}0 \cdot 10^{-5}$	$4{,}5 \cdot 10^{-6}$
cis-$PtCl_2$(Gly-cLeuOEt)$_2$ 19	$3{,}0 \cdot 10^{-5}$	——
Pt(ox)(GlyGlyOEt)$_2$ 22	$1{,}7 \cdot 10^{-5}$	$4{,}4 \cdot 10^{-5}$
Pt(mal)(GlyGlyOEt)$_2$ 23	$6{,}4 \cdot 10^{-5}$	$>1{,}0 \cdot 10^{-4}$
trans-$PtCl_2$(GlyGlyOEt)$_2$ 24	——	$2{,}0 \cdot 10^{-4}$
$PtCl_2$(L-MetGlyOEt) 26	——	$1{,}5 \cdot 10^{-4}$

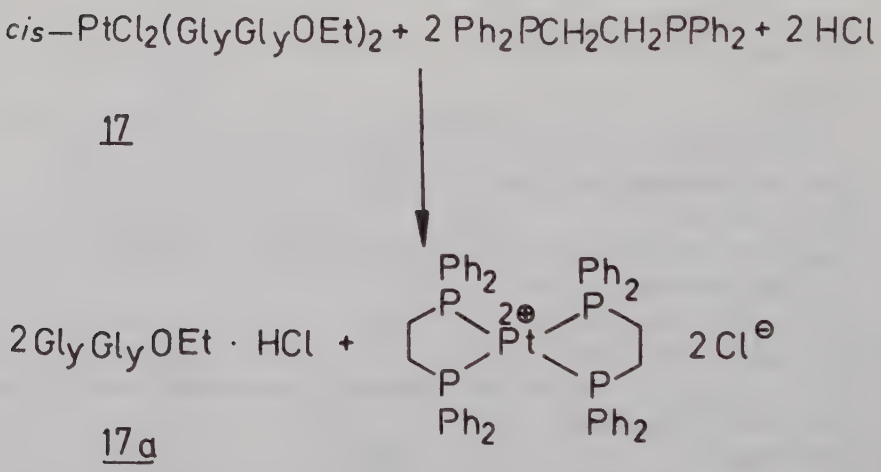
Tab. 11. Vergleich der pharmakologischen Eigenschaften von cis-$PtCl_2(GlyGlyOEt)_2$ 17 und cis-$PtCl_2(NH_3)_2$ [18, 62-64]

	cis-$PtCl_2(GlyGlyOEt)_2$ 17	cis-$PtCl_2(NH_3)_2$
in vitro-Hemmwirkung auf MDA-MB 231-Mammatumor IC_{50} (mol/l)	$1{,}45 \cdot 10^{-5}$	$6{,}5 \cdot 10^{-7}$
in vitro-Hemmwirkung auf ADJ/PC 6-Plasmacytom IC_{50} (mol/l)	$3{,}5 \cdot 10^{-7}$	$3{,}5 \cdot 10^{-7}$
in vitro-Hemmwirkung auf Walker-256-Carcinosarkom IC_{50} (mol/l)	$4{,}5 \cdot 10^{-7}$	$4{,}8 \cdot 10^{-7}$
in vitro-Hemmwirkung auf Ehrlich-Ascites-Carcinom IC_{50} (mol/l)	$8{,}8 \cdot 10^{-5}$	$4{,}3 \cdot 10^{-5}$
in vivo-Hemmwirkung auf L 1210-Leukämie (Maus) (8 mg/kg i.p.) MST (%)	117	183
Toxidität (männliche NMRI-Mäuse) LD_{50} (mg/kg)	405	12
Wasserlöslichkeit (25°C) (%)	1,9	0,26

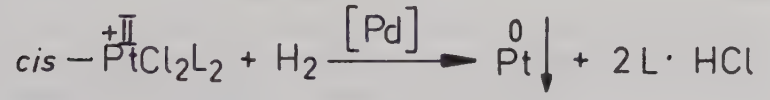
2.2.5. Abspaltung der Peptidester-Liganden

Bei jeder brauchbaren Peptidsynthese müssen die Schutzgruppen am Ende unter solchen Bedingungen abspaltbar sein, daß die Peptidbindungen intakt bleiben [15]. Im Falle der Schutzgruppe Platin gibt es zwei Methoden.

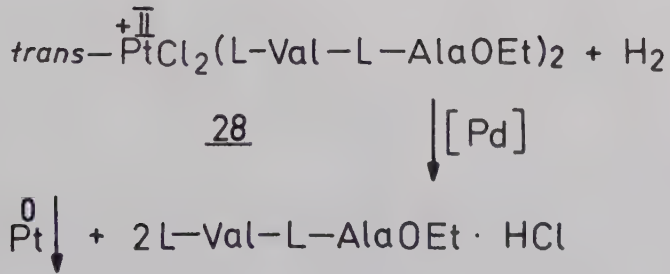
Durch stärkere Liganden, wie zum Beispiel 1,2-Bis(diphenylphosphano)ethan ("diphos") lassen sich die Peptidester substituieren. Man führt die Reaktion in Ethanol aus; dabei fällt der Bis-diphos-Komplex als unlöslicher Niederschlag an, während das Peptidester-hydrochlorid in hoher Ausbeute aus der Lösung isoliert werden kann.



Die zweite Methode ist die Reduktion des Platin(II) zum elementaren Platin. Dies läßt sich am saubersten durch Hydrierung an einem Palladium-Aktivkohle-Katalysator ausführen. Die Reaktion läuft unter sehr milden Bedingungen ab. Arbeitet man in ethanolischem Medium, erhält man das Platin zusammen mit dem Katalysator als gut abtrennbaren schwarzen Niederschlag. Bemerkenswert ist, daß sich Peptidesterkomplexe, die auf dem Weg über die aktivierten Ester dargestellt worden sind [17, 18], nicht hydrieren lassen. Vermutlich enthalten sie in Spuren Verunreinigungen, die den Katalysator unwirksam machen.



17 L = GlyGlyOEt — 17a
19 L = Gly−cLeuOEt — 19a



Diese Methode erwies sich gegenüber der Substitutionsmethode als weitaus effektiver.

Der spezifische Drehwert von L-Val-L-AlaOEt·HCl 28a in Wasser wurde zu $[\alpha]_D^{20} = -26,7°$ ermittelt.

Schließlich wurde das Dipeptidester-hydrochlorid 28a nach saurer Hydrolyse mit einem automatischen Aminosäureanalysator untersucht. Man erhielt erwartungsgemäß zwei Peaks praktisch gleicher Intensität für L-Alanin und L-Valin.

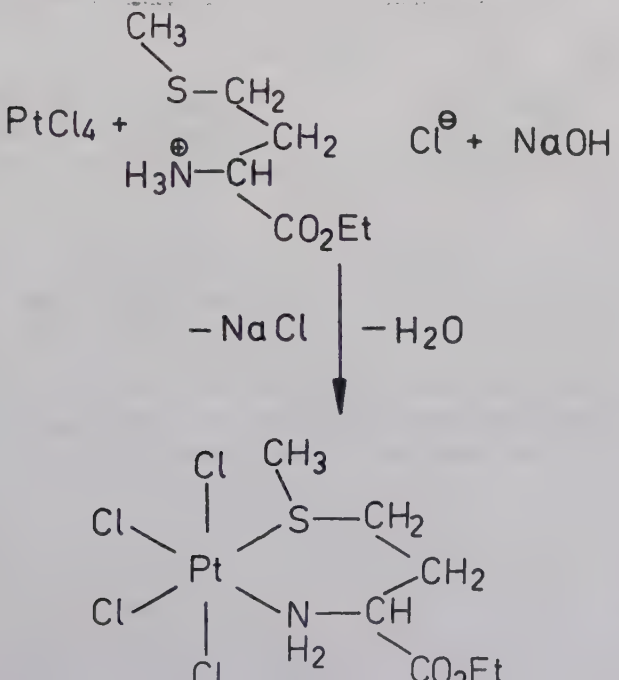
2.3. Platin(IV)-Komplexe von α-Aminosäure- und Peptidestern

2.3.1. Darstellung

Aminosäure- und Peptidkomplexe von Platin(IV) sind weit weniger zahlreich als die mit Platin(II). Im Gegensatz zu den quadratisch-planaren Platin(II)-Komplexen zeigen die Platin(IV)-Verbindungen oktaedrische Koordination.

Zur Darstellung von Platin(IV)-Komplexen gibt es grundsätzlich zwei Reaktionstypen [27].

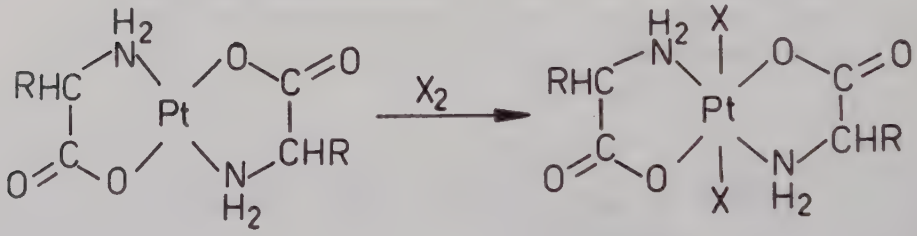
Man setzt einfache Platin(IV)-Verbindungen, wie zum Beispiel K_2PtCl_6 oder $PtCl_4$ mit den Liganden um und erhält dann unter Substitution die entsprechenden Produkte. In der vorliegenden Arbeit konnte diese Reaktion nur in einem Fall erfolgreich angewendet werden. So entsteht aus $PtCl_4$ und L-Methioninethylester-hydrochlorid im alkalischen Medium ein Platin(IV)-Komplex, bei dem der Aminosäureester über das N- und S-Atom an das Metall koordiniert ist.



29

Mit anderen Aminosäure- und Peptidestern L dagegen bilden sich stets Gemische aus wechselnden Mengen an cis-$PtCl_2L_2$ und cis-$PtCl_4L_2$. Offensichtlich wirken hier die Aminosäuren reduzierend. Auch Volshtein erhielt aus K_2PtCl_6 und Glycin ein Gemisch aus mehreren Komplexen von Platin(II) und Platin(IV) [65].

Als zweiten Weg zu Platin(IV)-Komplexen kennt man die Oxidation entsprechender Verbindungen von Platin(II). Dies ist nur mit starken Oxidationsmitteln, wie zum Beispiel Halogenen, Wasserstoffperoxid oder schwefelsaurer $KMnO_4$-Lösung möglich. Die Reaktion kann man als oxidative Addition des Agens X_2 in die trans-Position zur Koordinationsebene des Platins(II) auffassen. Auf diese Weise wurden schon früher eine Reihe von Glycin-, Alanin-, Diaminopropionsäure- und Methioninkomplexen dargestellt [31, 66-69].

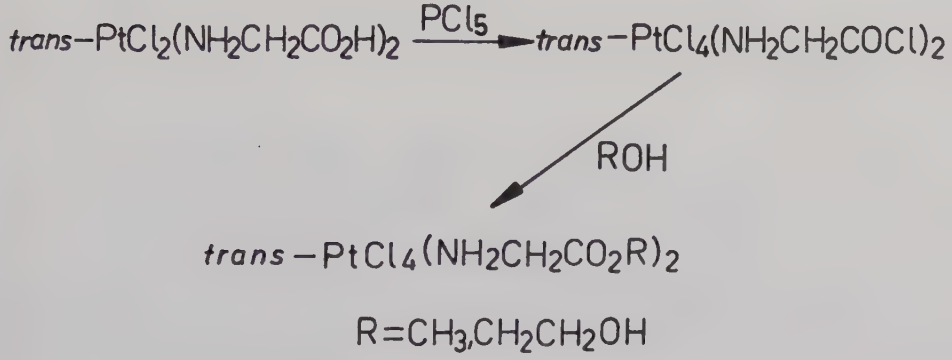


$R = H, CH_3$

$X = Cl, Br, I, OH$

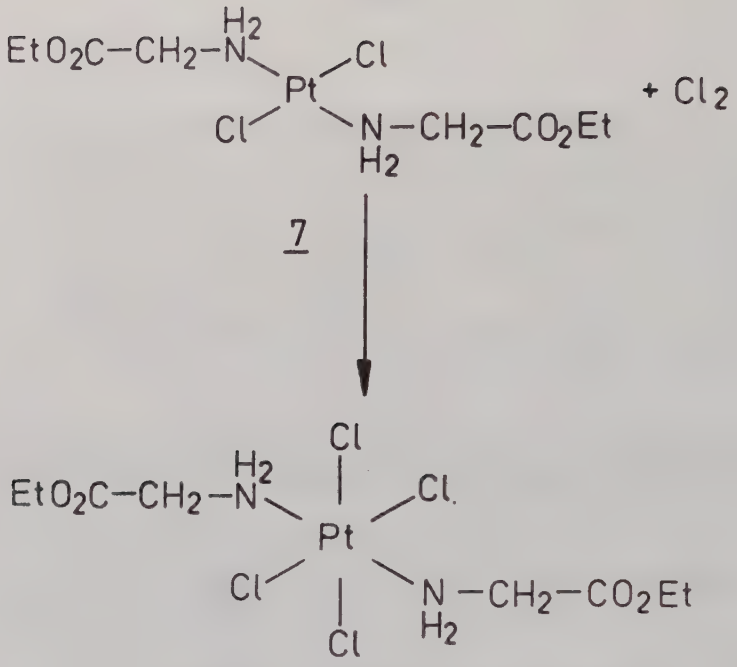
Auch sind Platin(IV)-Komplexe mit den Peptiden Glycylglycin und Glycylalanin [70] sowie Glycylmethionin und Alanylmethionin [71] auf diese Weise synthetisiert worden.

Als Oxidationsmittel wurde in unserem Arbeitskreis auch Phosphorpentachlorid eingesetzt. Auch hier erfolgt eine oxidative Addition von Chlor an den Platin(II)-Aminosäurekomplex und zusätzlich eine Umwandlung der Carbonsäurefunktion in die Säurechloridfunktion [72]. Diese Aminosäurechlorid-Komplexe von Platin(IV) sind sehr reaktiv und ergeben zum Beispiel mit Alkoholen Platin(IV)-Aminosäureester-Komplexe.



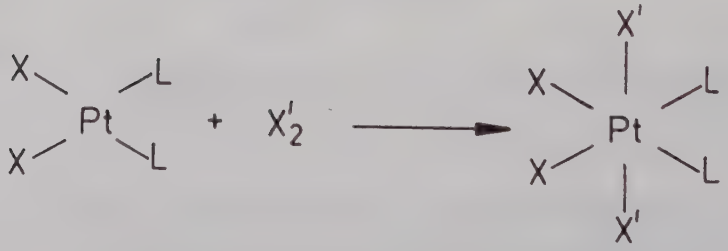
Erwähnt seien schließlich auch Trimethylplatin(IV)-Aminosäurekomplexe, die von Appleton synthetisiert worden sind [73, 74].

Im Rahmen dieser Arbeit wurden einige Platin(II)-Aminosäure- und -Peptidesterkomplexe durch Oxidation mit Chlor und Brom in die entsprechenden Platin(IV)-Verbindungen überführt.



7

30



31 X=X'=Cl, L=GlyOEt

32 L=GlyGlyOEt

33 L=GlycLeuOEt

34 X=X'=Br, L=GlyGlyOEt

35 2X=OX, X'=Br, L=GlyGlyOEt

Vergleicht man die physikalischen Eigenschaften der Platin(IV)-Komplexe mit denen der Platin(II)-Komplexe, so findet man auffällige Unterschiede. Die Platin(IV)-Verbindungen 29 - 35 sind tiefer gefärbt, sind thermisch weniger stabil und lösen sich im gleichen Lösungsmittel besser als die entsprechenden Platin(II)-Verbindungen. Beim längeren Aufbewahren an der Luft zersetzen sich die Platin(IV)-Komplexe langsam unter Hydrolyse. Sie adsorbieren allgemein Lösungsmittel sehr stark und verlieren diese erst nach mehrtägigem Trocknen im Hochvakuum.

2.3.2. IR-Spektren

Faßt man die Liganden in den Komplexen $PtCl_4L_2$ als Punktmassen auf, dann gehören die cis-Isomeren zur Symmetriegruppe C_{2v} und die trans-Isomeren zur Gruppe D_{4h}. Im ersten Fall sind daher vier Pt-Cl-Valenzschwingungen IR-aktiv (2 A_1, B_1, B_2), im zweiten Fall dagegen nur eine (E_u) [75]. In den Spektren findet man bei den cis-Komplexen mehrere ν(PtCl)-Banden, die jedoch manchmal schlecht aufgelöst und als breite Bande erscheinen. Auffällig ist, daß die ν(PtCl)-Banden von 29 - 33 im Gegensatz zu den Platin(II)-Komplexen stets sehr intensiv auftreten.

Tab. 12. Charakteristische IR-Absorptionen (cm^{-1}) von Platin(IV)-Aminosäureester- und -Peptidesterkomplexen (in KBr)

Verbindung	ν(NH)	ν(C=O) Ester	ν(C=O) Amid	δ(NH)	ν(PtCl)
$PtCl_4$(L-MetOEt) 29	3232 m 3200 sh 3152 m	1731 s	—	1560 m	347 s 332 m 314 s
trans-$PtCl_4(GlyOEt)_2$ 30	3200 s 3168 s 3085 m	1733 s	—	1554 m	334 s
cis-$PtCl_4(GlyOEt)_2$ 31	3298 m 3188 s 3145 sh 3078 m	1723 s	—	1538 m	344 s 337 s 326 sh
cis-$PtCl_4(GlyGlyOEt)_2$ 32	3348 s 3172 s 3100 sh	1730 s	1668 s	1538 s,br	333 s,br
cis-$PtCl_4$(Gly-cLeuOEt)$_2$ 33	3350 s 3288 w 3188 m 3054 w	1716 s	1666 s	1532 s	340 s,br
cis-$PtBr_4(GlyGlyOEt)_2$ 34	3358 s 3202 sh 3174 m 3095 w	1726 s 1718 sh	1691 s 1668 s	1538 s,br	—
$PtBr_2$(ox)$(GlyGlyOEt)_2$ 35	3312 m 3182 s 3090 m	1730 s	1672 s*	1545 m,br	—

* kombiniert mit ν(C=O) von Oxalat

2.3.3. ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren

Von einigen Platin(IV)-Komplexen wurden die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren aufgenommen. Vergleicht man die Spektren mit denen entsprechender Platin(II)-Komplexe, so findet man nur minimale Veränderungen.

Beim Methioninesterkomplex 29 erhält man aus dem schon vorher diskutierten Grund (siehe Abschnitt 2.1.3.) zwei Signale für die SCH_3-Protonen. Durch Kopplung der α-CH_2-Protonen mit dem Kern ^{195}Pt ergibt sich für die cis-Verbindungen 31 und 32 eine Konstante von 31 Hz, für den trans-Komplex 30 dagegen ein kleinerer Wert von 20 Hz.

Die ^{13}C-NMR-Spektren der Komplexe 31 und 32 zeigen annähernd dieselben chemischen Verschiebungen wie die der Platin(II)-Komplexe 1 und 17.

Tab. 13. ^{1}H-NMR-Daten (δ in ppm rel. zu ext. TMS) von Platin(IV)-Aminosäure- und -Peptidesterkomplexen

Verbindung	Lösungs-mittel	Aminosäure 1		Aminosäure 2		Esterrest	
		NH	CH	NH	CH	CH_2	CH_3
$PtCl_4$(L-MetOEt) 29	a)	c)	CH: 3,57 m CH_2: 1,21 q 2,50 t CH_3: 2,55 s[d] 2,58 s[d]	—	—	4,25 q	1,30 t
trans-$PtCl_4$(GlyOEt)$_2$ 30	b)	4,91 s	3,89 t[e]	—	—	4,28 q	1,28 t
cis-$PtCl_4$(GlyOEt)$_2$ 31	b)	4,92 s	3,86 t[f]	—	—	4,28 q	1,28 t
cis-$PtCl_4$(GlyGlyOEt)$_2$ 32	b)	4,86 s,br	3,83 t[f]	7,69 s,br	4,10 d	4,17 q	1,24 t

a) CD_3OD b) D_6-Aceton c) unter Lösungsmittelsignal
d) $^{3}J(^{1}H\text{-}^{195}Pt)$ = 54 Hz e) $^{3}J(^{1}H\text{-}^{195}Pt)$ = 20 Hz f) $^{3}J(^{1}H\text{-}^{195}Pt)$ = 31 Hz

Tab. 14. ^{13}C-NMR-Daten (^{1}H-entkoppelt, δ in ppm rel. zu ext. TMS, in D_6-Aceton) von Platin(IV)-Aminosäure- und -Peptidesterkomplexen

Verbindung	NH_2CH_2	CONH	$\underline{C}H_2COO$	COO	Esterrest CH_2	Esterrest CH_3
cis-$PtCl_4(GlyOEt)_2$ 31	46,87	——	——	170,30	62,71	14,25
cis-$PtCl_4(GlyGlyOEt)_2$ 32	47,13	169,49	41,87	169,97	61,62	14,36

2.3.4. Pharmakologische Tests

Neben dem weitaus größeren Anteil an Platin(II)-Komplexen unter den aktiven Cytostatica gibt es auch eine Reihe sehr wirksamer Verbindungen von Platin(IV), wie zum Beispiel cis-Dichloro-trans-dihydroxo-cis-diisopropylaminoplatin(IV) [8, 10, 11].

Auch für sie wird die DNA als Hauptwirkort angesehen. Als Wirkungsursache wird bei Komplexen von Platin(IV) unter anderem ein Strangbruch in der Zucker-Phosphat-Kette diskutiert.

Die Komplexe cis-$PtCl_4(GlyOEt)_2$ 31 und cis-$PtCl_4(GlyGlyOEt)_2$ 32 wurden in vitro an MDA-MB 231-Mammatumorzellen getestet. Es waren keine Hemmeffekte feststellbar [45].

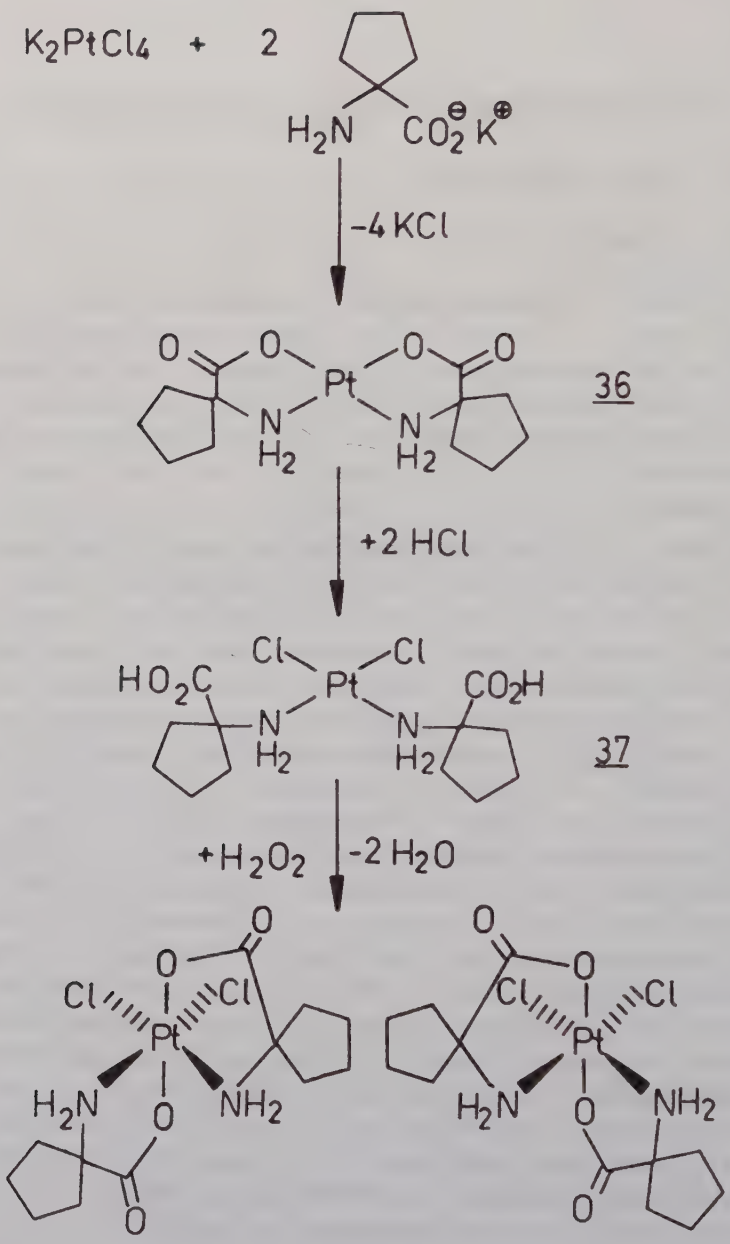
2.4. Platinkomplexe von Cycloleucin und L-Methionylglycin

2.4.1. Cycloleucinkomplexe

2.4.1.1. Darstellung

Cycloleucin, 1-Aminocyclopentan-1-carbonsäure, kommt in der Natur nicht vor, besitzt aber pharmakologisches Interesse, weil es als Antagonist des L-Leucin fungiert und nach Connors [76] selbst gute Antitumorwirkung aufweist. Da auch cis-Dichlorobis(cyclopentylamin)platin(II) als antitumorwirksam beschrieben ist [7], lag es nahe, Cycloleucin als Ligand einzusetzen.

Läßt man K_2PtCl_4 mit einer alkalischen Lösung dieser Aminosäure reagieren, so erhält man den Chelatkomplex Bis(cycloleucinato)platin(II) 36 [51]. Dieser kann als cis- oder trans-Isomeres vorliegen. Um die Konfiguration zu ermitteln, wurde der Chelatkomplex auf bekannte Weise mit konzentrierter Salzsäure umgesetzt. Dabei erhält man unter Retention der Konfiguration den Dichlorokomplex 37 mit N-koordiniertem Cycloleucin. Im IR-Spektrum erscheinen für die Pt-Cl-Valenzschwingungen zwei Banden (siehe Abschnitt 2.4.1.2.). Es dürfte überwiegend das cis-Isomere vorgelegen sein. Schließlich wurde mit dem Chlorokomplex der Kurnakov-Test durchgeführt [32], wobei das Produkt der cis-Verbindung entstand. Der Chlorokomplex 37 wird durch Wasserstoffperoxid zu einem Platin(IV)-Komplex oxidiert. Wie Grinberg an ähnlichen Beispielen gezeigt hat [66], werden bei dieser Reaktion intermediär zwei Hydroxoliganden in trans-Position an den Platin(II)-Komplex addiert. Sehr rasch jedoch kondensiert eine freie Carboxylgruppe mit einem Hydroxoliganden unter Ausbildung eines Chelatringes. Geht man, wie in diesem Fall, von einem cis-Komplex aus, besteht das Produkt 38 aus einem 1 : 1 - Gemisch zweier Spiegelbildisomeren 38a und 38b.


K2PtCl4 + 2
H2N CO2⊖ K⊕
-4 KCl
Pt
N H2
36
+2 HCl
HO2C
CO2H
37
+H2O2
-2 H2O
Cl
O
NH2
38a
38 b

2.4.1.2. IR-Spektren

Die IR-Spektren zeigen im Bereich der Carbonylbanden sehr deutlich den Unterschied zwischen metallkoordinierter Carboxylatogruppe (siehe Verbindungen 36 und 38) und nicht-koordinierter Carboxylgruppe (siehe Verbindung 37). Während erstere im Bereich von 1660 - 1630 cm^{-1} absorbiert, erscheint die Bande der freien COOH-Gruppe um 1700 cm^{-1}.

Im Bereich der Pt-Cl-Valenzschwingungen treten bei den Komplexen 37 und 38 zwei Banden auf, wie es für cis-Strukturen zu erwarten ist.

Tab. 15. Charakteristische IR-Absorptionen (cm^{-1}) von Platin-Cycloleucin-Komplexen (in KBr)

Verbindung	ν(NH)	ν(C=O)	δ(NH)	ν(PtCl)
cis-$Pt(cLeuO)_2$ 36	3218 s 3115 s	1632 s,br	1595 sh 1576 sh	—
cis-$PtCl_2(cLeuOH)_2$ 37	3270 m* 3205 s* 3135 m*	1695 s	1579 m 1548 m	334 m 313 w
$PtCl_2(cLeuO)_2$ 38	3205 s 3165 m 3078 w	1653 s	1610 w 1582 m	348 s 336 m

* überlagert von ν(OH)

2.4.1.3. ^{1}H-NMR-Spektren

In den NMR-Spektren der Komplexe 36 und 38 erscheinen die Protonen der CH_2-Gruppen als nicht-aufgelöste Singuletts (siehe Tab. 16). Der Chelatkomplex 36 ist das einzige in dieser Arbeit beschriebene Beispiel, bei dem das Signal der Aminprotonen durch Kopplung mit dem ^{195}Pt-Kern als Pseudotriplett auftritt.

Tab. 16. ^{1}H-NMR-Daten (δ in ppm rel. zu ext. TMS) von Platin-Cycloleucin-Komplexen (in D_6-DMSO)

Verbindung	NH_2	CH_2
cis-Pt(cLeuO)$_2$ 36	5,77[a] Pseudo-t	1,80 s 1,73 s
$PtCl_2$(cLeuO)$_2$ 38	b)	1,74 s,br

a) $^2J(^1H\text{-}^{195}Pt)$ = 54 Hz
b) wurde nicht beobachtet.

2.4.1.4. Pharmakologische Tests

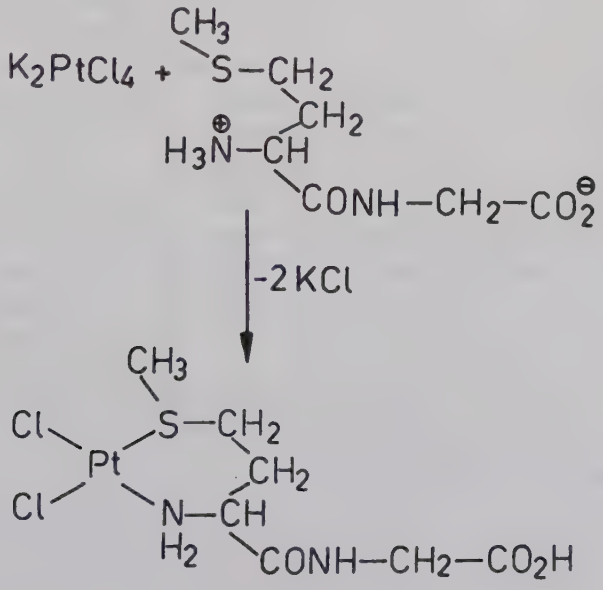
Entgegen der Erwartung zeigte cis-$PtCl_2$(cLeuOH)$_2$ 37 an der MDA-MB 231-Mammatumorzellinie keine Wirkung. Zu bemerken ist, daß auch Cycloleucin selbst an diesem in vitro-Testmodell keinen Effekt zeigt [45].

2.4.2. Dichloro-(L-methionylglycin)-platin(II)

2.4.2.1. Darstellung

Das Dipeptid L-Methionylglycin besitzt vier Donorgruppen, die prinzipiell an das Metall koordinieren können: die Thioether- und die Aminogruppe des Methionin, sowie die Säureamid- und die Carboxylfunktion des Glycins.

Die Reaktion von K_2PtCl_4 mit L-Methionylglycin läuft schon bei Raumtemperatur sehr rasch ab und liefert ein gelbes Produkt. Die Farbe und die Elementaranalyse deuten darauf hin, daß es sich um einen Dichlorokomplex mit einem Peptidmolekül pro Platinatom handelt. Auf Grund der IR-Daten (siehe Abschnitt 2.4.2.2.) ist der Peptidligand chelatartig über die Thioether- und die Aminogruppe am Platin koordiniert. Ein Komplex mit L-Methionylglycin als dreizähnigem Liganden wurde nicht erhalten.



39

2.4.2.2. IR-Spektrum

Das IR-Spektrum des Produktes 39 zeigt im Carbonylbereich die Bande der Carbonsäure und die typischen Amid I- und Amid II-Banden. Zwischen 350-300 cm^{-1} erscheinen zwei Peaks für die antisymmetrische und die symmetrische Pt-Cl-Valenzschwingung. Damit kann die obige Struktur als gesichert gelten.

Hier zeigt sich wieder, daß das "weiche" Zentralatom Platin(II) die "weicheren" Donoratome S und N bevorzugt.

Tab. 17. Charakteristische IR-Absorptionen (cm^{-1}) von L-Methionylglycin und Dichloro-(L-methionylglycin)-platin(II) (in KBr)

Verbindung	ν(NH)	ν(C=O) Carboxyl	ν(C=O) Amid	δ(NH)	ν(PtCl)
L-MetGly	3355 m 3020 m,br	1612 m (asym.) 1398 s (sym.)	1669 s	1567 m	---
$PtCl_2$(L-MetGly) 39	3342 m* 3318 m* 3241 w* 3212 s* 3135 m*	1713 s 1698 s	1631 s	1596 w 1585 w 1548 s	332 m 317 m

* überlagert von ν(OH)

2.4.2.3. ^{1}H-NMR-Spektrum

Wegen der schlechten Löslichkeit des Komplexes 39 konnten in D_6-Aceton nicht alle erwarteten Protonensignale erhalten werden. Eindeutig zuzuordnen sind ein Singulett bei δ = 2,76 ppm für die SCH_3-Protonen und ein Multiplett bei δ = 1,28 ppm für die CH_2-Protonen des Methionins.

2.5. ^{15}N- und ^{195}Pt-NMR-Daten einiger Platin-Aminosäure- und -Peptidesterkomplexe

2.5.1. Allgemeines zur ^{15}N-NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektroskopie ist in den letzten Jahren zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel für den Chemiker geworden, um strukturelle und strukturdynamische Fragen zu klären. Durch die neuen NMR-Spektrometer läßt sich eine Vielzahl von Kernen vermessen, von denen die mit der Kernspinquantenzahl $I = \frac{1}{2}$, vor allem ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F und ^{31}P besonders gut untersucht sind [77]. In jüngster Zeit gewinnt der ^{15}N-Kern, bei dem ebenfalls $I = \frac{1}{2}$ ist, immer mehr an Interesse, gerade auch weil die meisten biologischen Moleküle Stickstoffatome enthalten [78, 79]. Obwohl schon einige wichtige Ergebnisse erzielt worden sind, befindet sich die ^{15}N-NMR-Spektroskopie immer noch in der Entwicklung.

Bei der ^{15}N-NMR-Spektroskopie sieht man sich vor folgende Schwierigkeiten gestellt:

1. Das Isotop ^{15}N hat mit einer Häufigkeit von 0,37% nur einen sehr geringen Anteil am natürlichen Stickstoff.

2. Der ^{15}N-Kern besitzt eine relativ geringe magnetische Empfindlichkeit. Legt man die natürliche Isotopenverteilung zugrunde, dann macht sie bei ^{15}N nur etwa 0,1% der Empfindlichkeit des ^{13}C-Kernes aus.

3. Die angeregten ^{15}N-Kerne zeigen im allgemeinen lange Relaxationszeiten, die oft mehrere Sekunden betragen und daher für die Spektren lange Aufnahmezeiten bedingen.

4. Der ^{15}N-Kern besitzt im Gegensatz zum ^{13}C-Kern einen negativen Overhauser-Effekt. Dieser bewirkt bei Breitband-Protonenentkopplung einen Verlust an Signalintensität.

Diesen Schwierigkeiten kann man weitgehend dadurch begegnen, daß man

1. Verbindungen vermißt, bei denen das ^{15}N-Isotop angereichert ist;

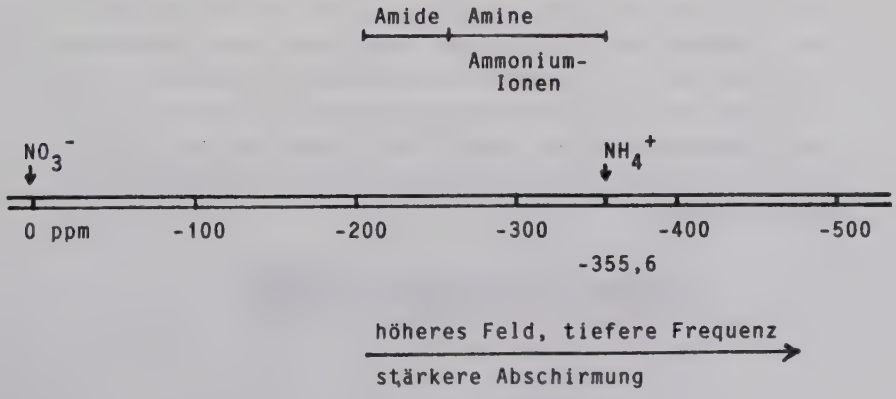
2. möglichst hochfrequente NMR-Spektrometer verwendet, die selbstverständlich in der Puls-Fourier-Transformationstechnik arbeiten;

3. möglichst konzentrierte Lösungen und große Probenvolumina vermißt;

4. in geringen Mengen paramagnetische Substanzen der Probenlösung zusetzt, um die Relaxation zu beschleunigen, zum Beispiel Tris(acetylacetonato)chrom(III).

Die ^{15}N-Kernresonanzen zeigen chemische Verschiebungen, die in einem Bereich von etwa 900 ppm liegen. Als Standard wird für wäßrige Lösungen meist das Nitration und für nicht-wäßrige Lösungen das Nitromethan verwendet, die beide die gleiche absolute chemische Verschiebung haben.

Abb. 4. Skala der ^{15}N-NMR-Shifts



2.5.2. ^{15}N-NMR-Daten

In der Literatur wird über die ^{15}N-Kernresonanzen einiger Aminosäuren [80,81], Aminosäuremethylester-hydrochloride [82] und Dipeptide [83] berichtet. Nur wenig Material liegt bisher über Aminosäurekomplexe vor [84-87]. So kennt man zum Beispiel die Daten einer Reihe von Kobalt(III)-Aminosäurekomplexen [84] und des Platin(II)-Glycinkomplexes $[Pt(NH_3)_2(GlyO)]^+$ [85]. Nach der letztgenannten Veröffentlichung liegen die chemischen Verschiebungen derartiger Verbindungen bei etwa -430 ppm und die ^{15}N-^{195}Pt-Kopplungskonstanten bei 300-330 Hz.

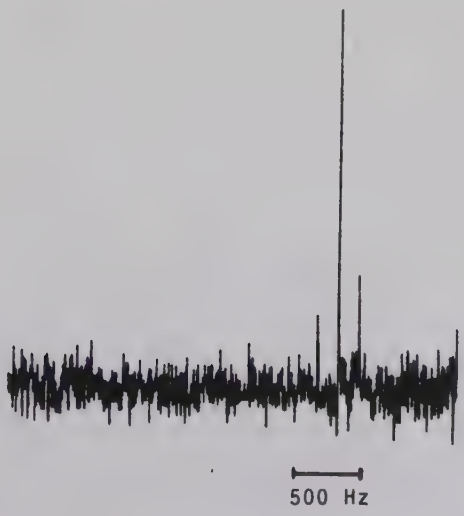
Im Rahmen dieser Arbeit wurden die ^{15}N-angereicherten α-Aminosäuren Glycin, L-Alanin und L-Phenylalanin sowie deren Platin(II)-Komplexe vermessen. Es wurden jeweils 2 ml der gesättigten Lösungen in 10 mm-Röhrchen gefüllt. Die Spektren wurden protonenentkoppelt auf einem Varian FT 80 A-NMR-Spektrometer aufgenommen. Bei einem Pulswinkel von 10 µs und einem Pulsdelay von 15 s waren etwa 2400-3200 Scans nötig, um ein günstiges Signal-Rausch-Verhältnis zu erhalten. Eine Lösung von NH_4NO_3 in D_2O (6 mol/l, 11% ^{15}N im NO_3^-) diente als externer Standard.

Von allen Verbindungen werden sehr scharfe Signale erhalten, die nur wenige Hz breit sind. Vergleicht man die chemischen Verschiebungen der Komplexe mit denen der freien Aminosäuren, so findet man eine Hochfeldverschiebung der Komplexsignale entsprechend einer stärkeren Abschirmung. Die Koordinationsverschiebung $\Delta\delta$ beträgt rund 50 Hz (siehe Tab. 18). Auch die Kobalt(III)-Aminosäurekomplexe zeigen eine Hochfeldverschiebung [84].

Mit Ausnahme von 41 wird für alle Komplexe erwartungsgemäß ein Pseudotriplett mit dem Intensitätsverhältnis 1 : 5 : 1 gefunden. Die Kopplung mit dem ^{195}Pt-Kern beträgt rund 310 Hz.

Der trans-Effekt beeinflußt zweifellos die chemische Verschiebung und die Kopplungskonstante [88]. Das bis jetzt vorliegende Datenmaterial reicht noch nicht aus, um eindeutig Art und Ausmaß angeben zu können.

Abb. 5. ^{15}N-NMR-Spektrum von trans-$PtCl_2(L\text{-}AlaOH)_2$ 42 (10% ^{15}N, D_6-Aceton)



Tab. 18. ^{15}N-NMR-Daten einiger Aminosäuren und Platin(II)-Aminosäurekomplexe (nähere Erläuterungen siehe Text)

Verbindung	Lösungs-mittel	$\delta(^{15}N)$ (ppm)	$^1J(^{15}N-^{195}Pt)$ (Hz)	$\Delta\delta$ (ppm)
Gly (10% ^{15}N)	a)	-346,8	—	—
L-Ala (10% ^{15}N)	a)	-334,3	—	—
L-Phe (52% ^{15}N)	a)	-337,7	—	—
L-Phe·HCl (52% ^{15}N)	a)	-339,2	—	—
cis-$PtCl_2(GlyOH)_2$ (95% ^{15}N) 40	b)	-402,5	309	-55,7
cis-$PtCl_2$(L-AlaOH)$_2$ (10% ^{15}N) 41	b)	-384,9	c)	-50,6
trans-$PtCl_2$(L-AlaOH)$_2$ (10% ^{15}N) 42	b)	-388,1	297	-53,8
trans-$PtCl_2$(L-PheOH)$_2$ (52% ^{15}N) 43	b)	-387,3	317	-49,6

a) D_2O b) D_6-Aceton c) wurde nicht beobachtet.

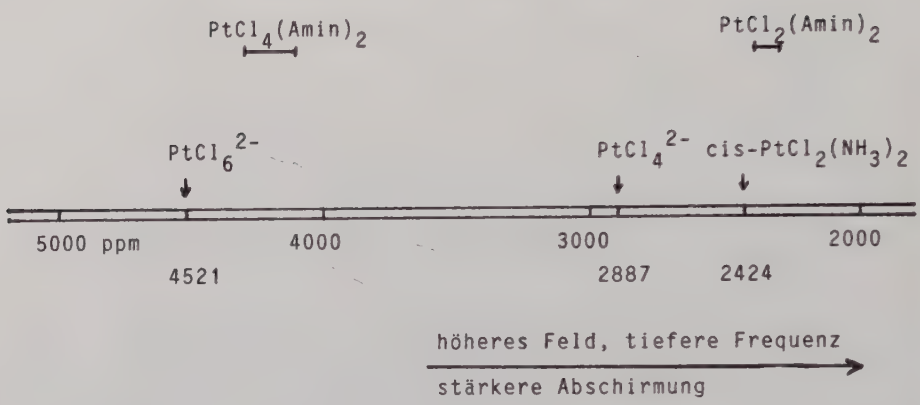
2.5.3. Allgemeines zur ^{195}Pt-NMR-Spektroskopie

Das Isotop ^{195}Pt besitzt eine natürliche Häufigkeit von 33,8% und die Kernspinquantenzahl I = ½. Da zudem seine magnetische Empfindlichkeit etwa so groß wie die des ^{13}C-Kerns ist, sollten sich ^{195}Pt-NMR-Spektren ohne große prinzipielle Schwierigkeiten aufnehmen lassen. So sind seit etwa 1970 schon viele Arbeiten über ^{195}Pt-NMR-Messungen erschienen [89]. Man kann diese Methode inzwischen als Routine-Messung bezeichnen.

Die chemischen Verschiebungen nehmen einen Bereich von 13000 ppm ein. Es hat sich gezeigt, daß die Signallage stark vom Lösungsmittel, von der Konzentration und der Temperatur der Probe abhängig ist, wobei der Lösungsmitteleinfluß am stärksten ins Gewicht fällt [77, 89]. Um daher in einer Serie von Verbindungen Vergleiche ziehen zu können, müssen unbedingt gleiche Meßbedingungen vorliegen.

Als Standard dient bei direkten Messungen meist das $PtCl_6^{2-}$-Ion (als wäßrige Lösung von Na_2PtCl_6). Bei indirekt, das heißt nach der Doppelresonanzmethode aufgenommenen Spektren bezieht man die Skala auf das sehr genau meßbare Protonensignal des TMS. Damit hat obiger Standard die chemische Verschiebung δ = 4521 ppm (absolute Frequenz: 19175228 Hz).

Abb. 6. Skala der ^{195}Pt-NMR-Shifts



2.5.4. ^{195}Pt-NMR-Daten

In der Literatur finden sich bisher nur wenige Angaben über die ^{195}Pt-NMR-Daten von Platin(II)-Aminosäurekomplexen. So beträgt die chemische Verschiebung bei dem Ion $[PtCl_2(GlyO)]^-$ 2919 ppm [90] und bei dem Ion $[Pt(NH_3)_2(GlyO)]^+$ 2390 ppm [85].

Die hier beschriebenen Spektren wurden auf dem Jeol FX 90 Q-NMR-Spektrometer protonenentkoppelt aufgenommen. 2 ml der gesättigten Lösungen wurden in 10 mm-Röhrchen vermessen. Die Temperatur betrug etwa 35°C. Es wurde ein Pulswinkel von 20 µs und ein Pulsdelay von 0,7 s gewählt. Für ein gutes Spektrum waren mindestens 10000 Scans nötig.

Die Komplexe des Typs $PtCl_2(NH_2R)_2$ zeigen chemische Verschiebungen zwischen 2300 und 2400 ppm. Die Signale der entsprechenden Platin(IV)-Komplexe $PtCl_4(NH_2R)_2$ erscheinen um rund 1900 ppm bei tieferem Feld, und zwar bei 4100-4300 ppm. Dies erklärt sich dadurch, daß bei den Platin(IV)-Komplexen die Elektronendichte um den Pt-Kern geringer als bei den Platin(II)-Verbindungen ist und damit die Abschirmung klein wird.

Alle erhaltenen Signale sind sehr breit, auch das der zu 10% mit ^{15}N angereicherten Verbindung 42. Die Halbhöhenbreite $\Delta\nu_{1/2}$ beträgt zwischen 100 und 600 Hz. Die Ursache liegt in der Nachbarschaft des Quadrupolkernes ^{14}N. Wollte man von Platinkomplexen mit N-Donorliganden scharfe ^{195}Pt-Resonanzsignale erhalten, müßte in den Liganden das ^{14}N-Isotop fast vollständig durch ^{15}N ersetzt sein [90]. So wurde auch bei der Verbindung 42 keine ^{15}N-^{195}Pt-Kopplung beobachtet, weil die Halbhöhenbreite größer als die zu erwartende Kopplungskonstante ist.

Cis- und trans-Isomeren sollten sich in ihrer ^{195}Pt-Kernresonanz unterscheiden. Die vorliegenden Daten erlauben jedoch noch keine genauen Aussagen. Es können jedenfalls keine allzu großen Verschiebungen sein.

Tab. 19. ^{195}Pt-NMR-Daten einiger Platinkomplexe von Aminosäuren, Aminosäure- und Peptidestern (Lösungsmittel: 1 Teil D_6-Aceton + 3 Teile Aceton; weitere Erläuterungen siehe Text)

Verbindung	$\delta(^{195}Pt)$ (ppm)	$\Delta\nu_{1/2}$ (Hz)
trans-$PtCl_2$(L-AlaOH)$_2$ 10% ^{15}N 42	2304	520
trans-$PtCl_2$(L-PheOH)$_2$ 44	2294	100
cis-$PtCl_2$(GlyOEt)$_2$ 1	2333	400
cis-$PtCl_2$(L-AlaOEt)$_2$ 11	2347	430
cis-$PtCl_2$(L-LeuOEt)$_2$ 4	2318	380
trans-$PtCl_4$(GlyOEt)$_2$ 30	4124	460
cis-$PtCl_4$(GlyOEt)$_2$ 31	4251	500
cis-$PtCl_4$(GlyGlyOEt)$_2$ 32	4254	350

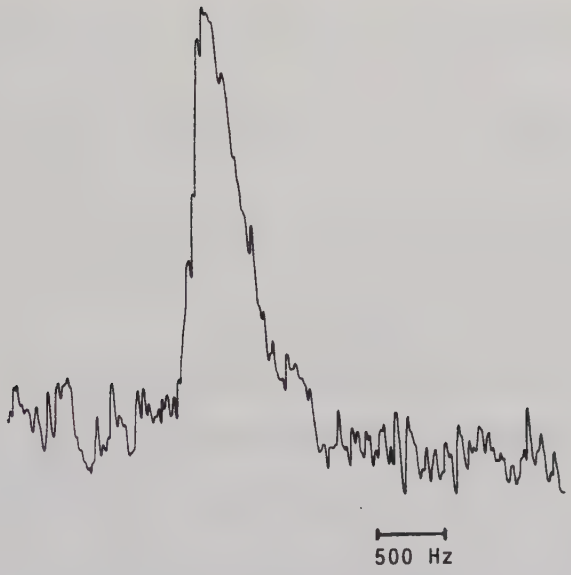


Abb. 7. ^{195}Pt-NMR-Spektrum von cis-$PtCl_2$(L-LeuOEt)$_2$ 4 in D_6-Aceton/Aceton

3. Experimenteller Teil

3.1. Arbeitsmethodik, physikalische Messungen, Ausgangsverbindungen

Alle Reaktionen in organischen Lösungsmitteln wurden unter Verwendung von Schlenkgeräten und unter Stickstoff als Schutzgas ausgeführt.

Die organischen Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden absolutiert und stickstoffgesättigt.

Alle Produkte wurden im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Die meisten Ausbeuten sind optimiert.

Die C-, H-, N- und S-Analysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Instituts für Anorganische Chemie der Universität München ausgeführt.

Die Pt-Gehalte wurden durch Atomabsorptionsspektroskopie mit dem Perkin-Elmer-AAS-Spektralphotometer 300 bestimmt.

Die Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden in Glaskapillaren mit dem Mel-Temp-Apparat der Firma Laboratory Devices (Cambridge) gemessen und sind nicht korrigiert.

Die IR-Spektren wurden auf dem Perkin-Elmer-IR-Doppelstrahlphotometer 325 aufgenommen.

Die NMR-Spektren wurden auf Varian FT 80 A-, Jeol FX 90 Q- und Bruker WP 200-NMR-Spektrometern aufgenommen.

Die Drehwerte wurden mit dem Zeiss-Polarimeter LEP 0,005° bestimmt.

Die Aminosäureanalyse wurde mit dem Durrum D 500-Aminosäureanalysator durchgeführt.

Die Ausgangsverbindungen K_2PtCl_4 und $PtCl_4$ stammen von der Firma Degussa (Hanau) und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die Aminosäuren und Peptide wurden von den Firmen Fluka (Neu-Ulm), Merck (Darmstadt), Serva (Heidelberg) und Sigma (München) bezogen.

Die Aminosäureester- und Peptidester-hydrochloride wurden, soweit sie nicht käuflich zu erwerben waren, analog der Vorschrift von Schott et al. [91] dargestellt.

Der Komplex trans-$PtCl_2$(L-Val-L-AlaOEt)$_2$ 28 wurde freundlicherweise von Frau L. Olgemöller zur Verfügung gestellt.

Die Darstellung der übrigen Ausgangskomplexe ist der Tabelle 20 zu entnehmen.

Tab. 20. Darstellung der Ausgangskomplexe

Ausgangskomplex	dargestellt nach Lit.
trans-Pt(GlyO)$_2$	[31, 92-94]
trans-$PtCl_2$(GlyOH)$_2$	[31, 93, 94]
cis-Pt(GlyO)$_2$	[47, 95]
cis-$PtCl_2$(GlyOH)$_2$	[47, 95]
trans-Pt(L-AlaO)$_2$	[92, 96]
trans-$PtCl_2$(L-AlaOH)$_2$	[96]
cis-Pt(L- oder D-AlaO)$_2$	[47, 97]
cis-$PtCl_2$(L-AlaOH)$_2$	[47, 97]

Tab. 20. (Fortsetzung)

Ausgangskomplex	dargestellt nach Lit.
trans-Pt(GlyO)(L-ProO)	[98]
trans-$PtCl_2$(L-PheOH)$_2$	[99]
$PtCl_2$(EDDA)	[100]
$PtCl_2$(S-Me-L-CysOH)·H_2O	[101]
$PtCl_2$(L-MetOH)	[102, 103]

3.2. Platin(II)-Komplexe von α-Aminosäureestern

Methode A: Direktsynthese

Beispiel: cis-Dichlorobis(glycin-ethylester)platin(II) 1

Man löst 1,04 g (2,5 mmol) K_2PtCl_4 und 0,70 g (5,0 mmol) Glycin-ethylester-hydrochlorid in 4 ml Wasser. Innerhalb von 2 - 3 Stunden tropft man eine Lösung von 0,28 g (5,0 mmol) Kaliumhydroxid in 2 ml Wasser zu. Nach eintägigem Rühren sammelt man den gelbgrünen Niederschlag auf einer Fritte, wäscht mit einigen ml Wasser und 10 ml Ether und trocknet im Vakuum.

Nach dieser Methode wurden auch die Komplexe 2 - 6 dargestellt, wobei die Hydrochloride des Glycin-n-butylesters, des DL-α-Aminobuttersäure-methylesters, des L-Leucin-ethylesters, des L-Histidin-methylesters und des L-Methionin-ethylesters an Stelle des Glycin-ethylester-hydrochlorids eingesetzt wurden.

Bemerkung: Sollte sich das α-Aminosäureester-hydrochlorid schlecht lösen, erwärmt man leicht vor dem Zutropfen der Kalilauge bis zur klaren Lösung. Fällt das Produkt als zäher Niederschlag an, so wird das Wasser im Hochvakuum abgezogen. Nach Verrühren des Rückstandes mit Methylenchlorid frittet man ab. Die klare Lösung wird im Hochvakuum zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit Ether verrührt, bis er pulverig wird, dann abgefrittet und im Hochvakuum getrocknet.

Methode B: α-Aminosäureester-Komplexe nach Wallin [31]

Beispiel: cis-Dichlorobis(cycloleucin-ethylester)platin(II) 13

Man suspendiert 0,90 g (2,0 mmol) cis-Bis(cycloleucinato)-platin(II) 36 in 50 ml Ethanol und erwärmt zum Sieden. Dann leitet man langsam etwa eine Stunde lang trockenen Chlorwasserstoff durch die Suspension, bis man eine gelbgrüne, schwach trübe Lösung erhält. Man erwärmt noch 30 Minuten und filtriert heiß. Beim langsamen Abkühlen des Filtrats kristallisieren gelbgrüne Nadeln aus. Diese werden auf einer Fritte gesammelt, zweimal mit 10 ml Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ebenso wurden auch die trans-Komplexe 7 - 9 und die cis-Komplexe 10 - 12 gewonnen, wobei die betreffenden Chelatkomplexe in einem Überschuß der Alkohole Ethanol oder Isopropanol suspendiert wurden.

Methode C: Veresterung der freien Carboxylgruppe koordinierter α-Aminosäuren

Beispiel: Dichloro(L-methionin-ethylester)platin(II) 6

Eine Suspension von 0,42 g (1,0 mmol) Dichloro(L-methionin)-platin(II) in 50 ml Ethanol wird bei Raumtemperatur mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Dann erwärmt man 30 Minuten zum Sieden, wobei sich anfangs eine klare gelbe Lösung bildet, die aber zunehmend trüb wird. Nach dem Abkühlen zieht man das Ethanol im Vakuum vollständig ab und verrührt den Rückstand mit 20 ml Ether. Der pulverige, gelbe Niederschlag wird auf einer Fritte gesammelt und im Vakuum getrocknet.

Analog wurden die Verbindungen 14 - 16 dargestellt, bei denen die Dichloroplatin(II)-Komplexe von S-Methyl-L-cystein, L-Methionin bzw. Ethylendiamin-N,N'-diessigsäure als Ausgangssubstanzen dienten.

Tab. 21. Analytische Daten der dargestellten Komplexe 1 - 16

Verbindung	Farbe	Schmp. (°C)	Summenformel (Molmasse)	Analyse ber./gef.(%) C	H	N	S	Methode Ausb. (%)
cis-$PtCl_2(GlyOEt)_2$ 1	gelbgrün	184-185	$C_8H_{18}Cl_2N_2O_4Pt$ (472,27)	20,34	3,85	5,93	-	A
				20,63	3,93	5,95	-	74
cis-$PtCl_2(GlyO\text{-}nBu)_2$ 2	blaßgrün	155	$C_{12}H_{26}Cl_2N_2O_4Pt$ (528,39)	27,28	4,97	5,30	-	A
				26,55	4,76	5,17	-	77
cis-$PtCl_2$(DL-α-Abu-OMe)$_2$ 3	hellgelb	141-145	$C_{10}H_{22}Cl_2N_2O_4Pt$ (500,33)	24,00	4,44	5,60	-	A
				23,50	4,51	5,25	-	97
cis-$PtCl_2(L\text{-}LeuOEt)_2$ 4	gelbgrün	132-139	$C_{16}H_{34}Cl_2N_2O_4Pt$ (584,51)	32,88	5,88	4,79	-	A
				32,91	5,53	4,71	-	66
$PtCl_2$(L-HisOMe) 5	blaßgelb	270-279[a)]	$C_7H_{11}Cl_2N_3O_2Pt$ (435,20)	19,32	2,55	9,66	-	A
				20,32	2,76	9,71	-	66
$PtCl_2$(L-MetOEt) 6	gelb	203-206[a)]	$C_7H_{15}Cl_2NO_2PtS$ (443,28)	18,97	3,42	3,16	7,23	A
				18,29	3,59	3,25	7,31	58
		203-208[a)]		18,97	3,42	3,16	7,23	C
				19,02	3,57	3,05	7,19	83
trans-$PtCl_2(GlyOEt)_2$ 7	gelb	183-185	$C_8H_{18}Cl_2N_2O_4Pt$ (472,27)	20,34	3,85	5,93	-	B
				20,66	3,89	5,86	-	80
trans-$PtCl_2(L\text{-}AlaOEt)_2$ 8	gelbgrün	40-44	$C_{10}H_{22}Cl_2N_2O_4Pt$ (500,33)	24,00	4,44	5,60	-	B
				24,06	4,47	5,61	-	30

Tab. 21. (Fortsetzung)

Verbindung	Farbe	Schmp. (°C)	Summenformel (Molmasse)	Analyse ber./gef.(%) C	H	N	S	Methode Ausb. (%)
trans-$PtCl_2$(GlyOEt)··(L-ProOEt) 9	gelb	110-111	$C_{11}H_{22}Cl_2N_2O_4Pt$ (512,34)	25,79 25,52	4,34 4,21	5,47 5,29	- -	B 40
cis-$PtCl_2$(GlyO-iPr)$_2$ 10	gelbgrün	195	$C_{10}H_{22}Cl_2N_2O_4Pt$ (500,33)	24,00 24,11	4,44 5,01	5,60 5,60	- -	B 56
cis-$PtCl_2$(L-AlaOEt)$_2$ 11	gelbgrün	123-131	$C_{10}H_{22}Cl_2N_2O_4Pt$ (500,33)	24,00 24,16	4,44 4,33	5,60 5,83	- -	B 51
cis-$PtCl_2$(D-AlaOEt)$_2$ 12	gelbgrün	110-125	$C_{10}H_{22}Cl_2N_2O_4Pt$ (500,33)	24,00 24,92	4,44 4,28	5,60 5,58	- -	B 62
cis-$PtCl_2$(cLeuOEt)$_2$ 13	gelbgrün	154-157	$C_{16}H_{30}Cl_2N_2O_4Pt$ (580,47)	33,10 32,75	5,22 5,35	4,83 4,79	- -	B 62
$PtCl_2$(S-Me-L-CysOEt) 14	gelb	200-202	$C_6H_{13}Cl_2NO_2PtS$ (429,25)	16,79 16,81	3,06 2,87	3,26 3,21	7,47 7,09	C 55
$PtCl_2$(L-MetOMe) 15	gelbgrün	233-236[a)]	$C_6H_{13}Cl_2NO_2PtS$ (429,25)	16,79 16,76	3,06 3,29	3,26 3,22	7,47 7,48	C 80
$PtCl_2$(EDDA-OEt) 16	blaßgrün	295-302[a)]	$C_{10}H_{20}Cl_2N_2O_4Pt$ (498,31)	24,10 24,45	4,05 4,36	5,62 5,73	- -	C 91

a) unter Zersetzung

3.3. Platin(II)-Peptidester-Komplexe

Methode A: Direktsynthese

cis-Dichlorobis(glycylglycin-ethylester)platin(II) 17

Die Direktsynthese dieses Komplexes wurde an anderer Stelle bereits ausführlich beschrieben [18].

cis-Dichlorobis(glycylglycin-n-butylester)platin(II) 18

Man löst 1,04 g (2,5 mmol) K_2PtCl_4 und 1,12 g (5,0 mmol) Glycylglycin-n-butylester-hydrochlorid unter leichtem Erwärmen in 4 ml Wasser. Zur abgekühlten Lösung tropft man innerhalb von 2 - 3 Stunden 0,28 g (5,0 mmol) Kaliumhydroxid in 2 ml Wasser. Der gelbgrüne, anfangs zähe Niederschlag wird durch mehrtägiges Rühren pulverig. Man sammelt ihn auf einer Fritte und kristallisiert ihn aus heißem n-Butanol um. Das Produkt wird abgefrittet, zweimal mit 10 ml Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

cis-Dichlorobis(glycyl-cycloleucin-ethylester)platin(II) 19

Man löst 1,04 g (2,5 mmol) K_2PtCl_4 und 1,25 g (5,0 mmol) Glycyl-cycloleucin-ethylester-hydrochlorid unter leichtem Erwärmen in 4 ml Wasser. Nach dem Abkühlen tropft man innerhalb von 2 - 3 Stunden eine Lösung von 0,28 g (5,0 mmol) Kaliumhydroxid in 2 ml Wasser zu. Man rührt einen Tag bei Raumtemperatur und frittet den blaßgelben Niederschlag ab. Dieser wird mit 2 ml Wasser und 5 ml Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

cis-Dibromobis(glycylglycin-ethylester)platin(II) 20
cis-Bis(glycylglycin-ethylester)diiodoplatin(II) 21

Man löst 1,04 g (2,5 mmol) K_2PtCl_4 und 0,98 g (5,0 mmol) Glycylglycin-ethylester-hydrochlorid in 4 ml Wasser. Nach Zugabe von 1,79 g (15,0 mmol) Kaliumbromid bzw. 2,49 g (15,0 mmol) Kaliumiodid rührt man die bräunliche Lösung 30 Minuten bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluß. Dann tropft man 0,28 g (5,0 mmol) Kaliumhydroxid in 2 ml Wasser innerhalb von 2 - 3 Stunden zu. Die Weiterverarbeitung erfolgt wie bei Verbindung 19. Der Bromokomplex 20 fällt als gelbes, der Iodokomplex 21 als ockergelbes Pulver an.

Bis(glycylglycin-ethylester)oxalatoplatin(II) 22
Bis(glycylglycin-ethylester)malonatoplatin(II) 23

Zu 0,77 g (1,0 mmol) cis-$PtI_2(GlyGlyOEt)_2$ 21 gibt man eine Lösung von 0,13 g (1,0 mmol) Oxalsäure-dihydrat bzw. 0,10 g (1,0 mmol) Malonsäure in 10 ml Wasser und schließlich 0,28 g (1,0 mmol) Silbercarbonat. Man rührt einen Tag bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluß, erwärmt dann 15 Minuten auf dem Wasserbad und filtriert heiß. Beim langsamen Abkühlen des Filtrats bilden sich farblose Kristalle. Diese werden abgefrittet, zweimal mit 5 ml Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Der Malonatokomplex 23 läßt sich aus Ethanol umkristallisieren. Man erhält dann farblose, glänzende Blättchen.

Methode B: Peptidsynthese an N-koordinierten α-Aminosäuren

Beispiel: trans-Dichlorobis(glycylglycin-ethylester)platin(II) 24

Man mischt 0,42 g (1,0 mmol) trans-Dichlorobis(glycin)platin(II), 0,42 g (3,0 mmol) Glycin-ethylester-hydrochlorid und 0,58 g (3,0 mmol) EDC mit 3 ml Wasser. Bei Raumtemperatur tropft man innerhalb von 3 - 4 Stunden 2,7 ml (2,7 mmol) Natronlauge (1 mol/l) zu. Nach eintägigem Rühren erhält man eine blaßgelbe, cremige Suspension. Der Niederschlag wird abgefrittet, mit einigen Tropfen Wasser und dreimal mit 5 ml Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Auf analoge Weise wurden auch der Komplex 17 aus cis-Dichlorobis(glycin)platin(II) und Glycin-ethylester-hydrochlorid sowie der Komplex 25 aus trans-Dichlorobis (glycin)platin(II) und Glycylglycin-ethylester-hydrochlorid dargestellt.

Die beiden Dipeptidester-Komplexe 17 und 24 kann man sehr gut aus heißem Ethanol umkristallisieren. In beiden Fällen entstehen dabei feine, blaßgelbe Nadeln.

Beispiel: Dichloro(L-methionylglycin-ethylester)platin(II) 26

0,42 g (1,0 mmol) Dichloro(L-methionin)platin(II), 0,28 g (2,o mmol) Glycin-ethylester-hydrochlorid und 0,38 g (2,0 mmol) EDC werden in 3 ml Wasser suspendiert bzw. gelöst. Innerhalb von 3 - 4 Stunden tropft man 1,7 ml (1,7 mmol) Natronlauge (1 mol/l) zu. Man rührt einen Tag und arbeitet dann auf, wie es für Komplex 24 beschrieben ist.

Der Tripeptidester-Komplex 27 wird ebenso wie 26 synthetisiert; man nimmt jedoch statt Glycin-ethylester-hydrochlorid 0,39 g (2,0 mmol) Glycylglycin-ethylester-hydrochlorid.

Tab. 22. Analytische Daten der dargestellten Komplexe 17 - 27

Verbindung	Farbe	Schmp. (°C)	Summenformel (Molmasse)	Analyse ber./gef.(%) C	H	N	S	Methode Ausb.(%)
cis-$PtCl_2(GlyGlyOEt)_2$ 17	blaßgelb	164-166	$C_{12}H_{24}Cl_2N_4O_6Pt$ (586,39)	24,58 24,58	4,13 3,90	9,56 9,46	- -	B 46
cis-$PtCl_2(GlyGlyO\text{-}nBu)_2$ 18	blaßgrün	181-182[a]	$C_{16}H_{32}Cl_2N_4O_6Pt$ (642,51)	29,91 29,99	5,03 5,13	8,72 8,69	- -	A 37
cis-$PtCl_2(Gly\text{-}cLeuOEt)_2$ 19	blaßgelb	159-163	$C_{20}H_{36}Cl_2N_4O_6Pt$ (694,59)	34,58 34,89	5,23 5,23	8,07 8,03	- -	A 70
cis-$PtBr_2(GlyGlyOEt)_2$ 20	gelb	190-201[a]	$C_{12}H_{24}Br_2N_4O_6Pt$ (675,31)	21,34 21,29	3,59 3,91	8,30 8,00	- -	A 71
cis-$PtI_2(GlyGlyOEt)_2$ 21	ockergelb	202-205[a]	$C_{12}H_{24}I_2N_4O_6Pt$ (769,29)	18,73 18,73	3,15 3,24	7,28 7,21	- -	A 71
$Pt(ox)(GlyGlyOEt)_2$ 22	farblos	182-186[a]	$C_{14}H_{24}N_4O_{10}Pt$ (603,51)	27,86 27,99	4,02 4,16	9,29 9,11	- -	A 64
$Pt(mal)(GlyGlyOEt)_2$ 23	farblos	210-221[a]	$C_{15}H_{26}N_4O_{10}Pt$ (617,54)	29,17 29,43	4,25 4,33	9,07 8,98	- -	A 41

Tab. 22. (Fortsetzung)

Verbindung	Farbe	Schmp. (°C)	Summenformel (Molmasse)	Analyse ber./gef.(%) C	H	N	S	Methode Ausb.(%)
trans-$PtCl_2(GlyGlyOEt)_2$ 24	blaßgelb	179-183[a]	$C_{12}H_{24}Cl_2N_4O_6Pt$ (586,39)	24,58 24,75	4,13 4,38	9,56 9,84	- -	B 34
trans-$PtCl_2$(GlyGlyGly-OEt)$_2$ 25	blaßgelb	182-198[a]	$C_{16}H_{30}Cl_2N_6O_8Pt$ (700,51)	27,43 27,05	4,33 4,38	12,00 11,80	- -	B 20
$PtCl_2$(L-MetGlyOEt) 26	blaßgelb	193-199	$C_9H_{18}Cl_2N_2O_3PtS$ (500,34)	21,60 21,92	3,63 4,01	5,60 5,92	6,41 6,20	B 28
$PtCl_2$(L-MetGlyGlyOEt) 27	blaßgelb	186-205[a]	$C_{11}H_{21}Cl_2N_3O_4PtS$ (557,40)	23,70 23,65	3,81 3,81	7,54 8,02	5,75 5,53	B 29

a) unter Zersetzung

Abspaltung der Peptidester-Liganden

Methode A: Mit diphos und Chlorwasserstoff

Beispiel: Glycylglycin-ethylester-hydrochlorid 17a

Man sättigt eine Suspension von 0,59 g (1,0 mmol) cis-$PtCl_2$-$(GlyGlyOEt)_2$ 17 in 30 ml Ethanol bei Raumtemperatur mit trockenem Chlorwasserstoff. Dann versetzt man mit 0,80 g (2,0 mmol) diphos und rührt einen Tag. Der farblose Niederschlag von $[Pt(diphos)_2]Cl_2$ wird abgefrittet. Zur klaren Lösung gibt man 40 ml Ether, wobei unter Rühren Glycylglycin-ethylester-hydrochlorid 17a in Form von farblosen, nadelförmigen Kristallen entsteht. Diese sammelt man auf einer Fritte und trocknet sie im Vakuum.

Methode B: Durch katalytische Hydrierung

Beispiel: L-Valyl-L-alanin-ethylester-hydrochlorid 28a

Man suspendiert 0,70 g (1,0 mmol) trans-$PtCl_2(L\text{-}Val\text{-}L\text{-}AlaOEt)_2$ 28 mit einer Spatelspitze Palladium-Aktivkohle-Katalysator (10% Pd) in 40 ml Ethanol. Dann leitet man einen mäßigen Wasserstoff-Strom bei Raumtemperatur durch die graue Suspension. Nach etwa 10 Minuten beginnt eine zunehmende Schwarzfärbung. Nach etwa 30 Minuten ballt sich der anfangs feine Niederschlag zu größeren schwarzen Klumpen zusammen. Darauf wird das Einleiten von Wasserstoff beendet und der Niederschlag durch Abfritten oder Zentrifugieren von der farblosen Lösung getrennt. Nach Abziehen des Ethanol im Vakuum erhält man L-Valyl-L-alanin-ethylester-hydrochlorid 28a als farbloses Öl. Durch kräftiges Verrühren mit viel Ether kann man es zur Kristallisation bringen. Man frittet den Feststoff ab und trocknet ihn im Vakuum.

Drehwert von 28a:
Lösungsmittel: Wasser
c = 0,01912 g/ml; l = 0,5 dm

Wellenlänge λ	Drehwert $[\alpha]_\lambda^{20}$
578 nm	-0,265°
546 nm	-0,295°
436 nm	-0,485°
405 nm	Meßwerte unsicher, da Lösung leicht gelb
365 nm	

→ spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20}$ = -26,7°.

Aminosäureanalyse:
Es wurden 2,1 mg (8,3 µmol) L-Valyl-L-alanin-ethylester-hydrochlorid 28a eingewogen und 24 Stunden mit halbkonzentrierter Salzsäure hydrolysiert. Dann wurde die Lösung in den automatischen Aminosäureanalysator eingespritzt (Ionenaustauschchromatographie).
Es wurden zwei Peaks gefunden, je einen für L-Alanin (3,39 nmol) und L-Valin (3,57 nmol).

Analog zu obigem Beispiel wurden auch die Peptidester-hydrochloride 17a und 19a durch katalytische Hydrierung von cis-$PtCl_2$(GlyGlyOEt)$_2$ 17 bzw. cis-$PtCl_2$(Gly-cLeuOEt)$_2$ 19 gewonnen. Beide Produkte fielen gleich als pulverige Feststoffe an.

Tab. 23. Analytische Daten der dargestellten Verbindungen 17a, 19a und 28a

Verbindung	Farbe	Schmp. (°C)	Summenformel (Molmasse)	Analyse ber./gef.(%) C H N	Methode Ausb.(%)
GlyGlyOEt·HCl 17a	farblos	183-190	$C_6H_{13}ClN_2O_3$ (196,66)	36,64 6,68 14,25 35,75 6,62 14,25	A 77
				36,64 6,68 14,25 36,45 7,10 14,10	B 94
Gly-cLeuOEt·HCl 19a	farblos	195-200	$C_{10}H_{19}ClN_2O_3$ (250,76)	47,89 7,65 11,17 47,99 7,63 11,30	B 90
L-Val-L-AlaOEt·HCl 28a	farblos	124-128	$C_{10}H_{21}ClN_2O_3$ (252,78)	47,51 8,39 11,08 46,63 8,42 10,84	B 86

3.4. Platin(IV)-Komplexe von α-Aminosäure- und Peptidestern

Tetrachloro(L-methionin-ethylester)platin(IV) 29

0,34 g (1,0 mmol) $PtCl_4$ und 0,21 g (1,0 mmol) L-Methionin-ethylester-hydrochlorid werden in 2 ml Wasser gelöst. Nach einigen Minuten scheidet sich aus der gelben Lösung ein orangefarbener, zäher Niederschlag ab. Unter kräftigem Rühren tropft man sehr langsam 1 ml (1,0 mmol) Natronlauge (1 mol/l) zu. Dann wird die Suspension zwei Tage weiter gerührt. Der orangegelbe Niederschlag wird auf einer Fritte gesammelt, einmal mit dem Filtrat und dreimal mit je 5 ml Ether gewaschen. Schließlich wird er im Hochvakuum getrocknet.

Chlorierung entsprechender Platin(II)-Komplexe

trans-Tetrachlorobis(glycin-ethylester)platin(IV) 30

Man erwärmt eine Suspension von 0,24 g (0,5 mmol) trans-$PtCl_2$-$(GlyOEt)_2$ 7 in 30 ml Ethanol zum leichten Sieden. Dann leitet man langsam etwa 30 Minuten lang trockenes Chlor hindurch, wobei sich die Gelbfärbung des Feststoffes vertieft. Nach dem Abkühlen zieht man das Ethanol im Vakuum vollständig ab. Der tiefgelbe Rückstand wird mit 20 ml Ether mehrere Stunden verrührt. Man frittet das Produkt ab und trocknet es mehrere Tage im Hochvakuum.

cis-Tetrachlorobis(glycin-ethylester)platin(IV) 31

Man erwärmt eine Lösung von 0,24 g (0,5 mmol) cis-$PtCl_2(GlyOEt)_2$ 1 in 30 ml Methylenchlorid zum leichten Sieden. Dann leitet man langsam etwa 30 Minuten trockenes Chlor durch, wobei sich ein tiefgelber Niederschlag bildet. Dieser wird auf einer Fritte gesammelt und mehrere Tage im Hochvakuum getrocknet.

cis-Tetrachlorobis(glycylglycin-ethylester)platin(IV) 32

Man suspendiert 0,29 g (0,5 mmol) cis-$PtCl_2(GlyGlyOEt)_2$ 17 in 30 ml Ethanol. Bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur leitet man 30 Minuten lang trockenes Chlor langsam durch die Suspension. Dabei erhält man eine tiefgelbe, klare Lösung. Nach dem Abziehen des Ethanol im Vakuum verrührt man den Rückstand mit 20 ml Ether, bis ein tiefgelbes Pulver entsteht. Dieses wird abgefrittet, mit 10 ml Ether gewaschen und mehrere Tage im Hochvakuum getrocknet.

Nach diesem Beispiel wurde auch cis-$PtCl_4(Gly\text{-}cLeuOEt)_2$ 33 synthetisiert, wobei man von 0,35 g (0,5 mmol) cis-$PtCl_2$-$(Gly\text{-}cLeuOEt)_2$ 19 ausging.

Bromierung entsprechender Platin(II)-Komplexe

cis-Tetrabromobis(glycylglycin-ethylester)platin(IV) 34

0,61 g (0,90 mmol) cis-$PtBr_2(GlyGlyOEt)_2$ 20 werden in 4 ml Methylenchlorid suspendiert. Bei Raumtemperatur tropft man eine Lösung von 0,05 ml (0,16 g; 0,97 mmol) Brom in 4 ml Methylenchlorid langsam zu. Dabei wird die anfangs gelbe Suspension zu einer orangefarbenen Lösung. Nach einer Stunde engt man im Vakuum zur Trockne ein und verrührt den Rückstand mit 20 ml Ether. Das orangegelbe Produkt wird auf einer Fritte gesammelt, mit 5 ml Ether gewaschen und mehrere Tage im Hochvakuum getrocknet.

Ebenso wurde $Pt(ox)(GlyGlyOEt)_2$ 22 bromiert. Aus 0,54 g (0,90 mmol) 22 in Methylenchlorid entstand der Komplex $PtBr_2(ox)(GlyGlyOEt)_2$ 35 direkt als ockergelbes Pulver.

Tab. 24. Analytische Daten der dargestellten Verbindungen 29 - 35

Verbindung	Farbe	Zersp. (°C)	Summenformel (Molmasse)	Analyse ber./gef.(%) C	H	N	Pt	Ausb.(%)
$PtCl_4$(L-MetOEt) 29	orange-gelb	152-160	$C_7H_{15}Cl_4NO_2PtS$ (514,18)	16,35 16,85	2,95 2,70	2,72 2,73	37,94[a] 36,9	54
trans-$PtCl_4(GlyOEt)_2$ 30	tiefgelb	180-190	$C_8H_{18}Cl_4N_2O_4Pt$ (543,17)	17,69 17,54	3,35 3,36	5,16 5,21	35,92 35,7	89
cis-$PtCl_4(GlyOEt)_2$ 31	tiefgelb	184-193	$C_8H_{18}Cl_4N_2O_4Pt$ (543,17)	17,69 17,87	3,35 3,61	5,16 5,11	35,92 35,9	84
cis-$PtCl_4(GlyGlyOEt)_2$ 32	tiefgelb	120	$C_{12}H_{24}Cl_4N_4O_6Pt$ (657,29)	21,93 22,18	3,69 3,87	8,53 8,13	29,68 -	78
cis-$PtCl_4(Gly\text{-}cLeuOEt)_2$ 33	gelb	180-184	$C_{20}H_{36}Cl_4N_4O_6Pt$ (765,49)	31,38 30,86	4,75 4,39	7,32 7,34	25,49 -	95
cis-$PtBr_4(GlyGlyOEt)_2$ 34	orange-gelb	127-131	$C_{12}H_{24}Br_4N_4O_6Pt$ (835,09)	17,26 17,37	2,90 2,91	6,71 6,58	23,36 23,3	66
$PtBr_2$(ox)$(GlyGlyOEt)_2$ 35	ocker-gelb	143-148	$C_{14}H_{24}Br_2N_4O_{10}Pt$ (763,31)	22,03 21,41	3,18 3,47	7,34 7,04	25,56 -	95

a) S: ber. 6,24 gef. 6,29

3.5. Platinkomplexe von Cycloleucin und L-Methionylglycin

cis-Bis(cycloleucinato)platin(II) 36

Man versetzt 1,04 g (2,5 mmol) K_2PtCl_4 und 1,29 g (10,0 mmol) Cycloleucin mit einer Lösung von 0,56 g (10,0 mmol) Kaliumhydroxid in 15 ml Wasser und erwärmt bis zum Verschwinden der Rotfärbung. Der Niederschlag ist durch geringe Mengen an elementarem Platin grau gefärbt. Man frittet ab, verrührt mit 5 ml Wasser und frittet erneut ab. Dies wird noch einmal wiederholt, so daß das Platin in Form einer kolloidalen Lösung ausgewaschen wird. Das nahezu farblose Produkt wird schließlich mit 5 ml Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

cis-Dichlorobis(cycloleucin)platin(II) 37

Man mischt 0,90 g (2,0 mmol) cis-Bis(cycloleucinato)platin(II) 36 mit 5 ml konzentrierter Salzsäure und kocht 15 Minuten auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten frittet man den gelben Niederschlag ab, wäscht zweimal mit 3 ml kalter Salzsäure (2 mol/l) und trocknet im Vakuum.

cis-Dichloro-N cis, O trans-bis(cycloleucinato)platin(IV) 38

Man versetzt 0,52 g (1,0 mmol) cis-Dichlorobis(cycloleucinato)-platin(II) 37 mit 5 ml 30-prozentigem Wasserstoffperoxid und kocht 3 Stunden auf dem Wasserbad. Dabei vertieft sich die Gelbfärbung der Suspension. Nach dem Abkühlen wird der Feststoff auf einer Fritte gesammelt, zweimal mit 5 ml Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Dichloro(L-methionylglycin)platin(II) 39

Man rührt 0,42 g (1,0 mmol) K_2PtCl_4 und 0,21 g (1,0 mmol) L-Methionylglycin mit 2,5 ml Wasser und erwärmt 30 Minuten auf 40°C. Dabei wird die zunächst rosafarbene, cremige Suspension hellgelb. Man kühlt ab, sammelt den Niederschlag auf einer Fritte, wäscht ihn mit dem Filtrat und mit einigen Tropfen Wasser und trocknet ihn schließlich im Vakuum.

Tab. 25. Analytische Daten der dargestellten Verbindungen 36 - 39

Verbindung	Farbe	Zersp. (°C)	Summenformel (Molmasse)	Analyse ber./gef.(%) C	H	N	S	Ausb.(%)
cis-$Pt(cLeuO)_2$ 36	farblos	210-215	$C_{12}H_{20}N_2O_4Pt$ (451,43)	31,93	4,47	6,21	-	54
				31,64	4,47	6,18	-	
cis-$PtCl_2(cLeuOH)_2$ 37	gelb	190-195	$C_{12}H_{22}Cl_2N_2O_4Pt$ (524,35)	27,49	4,24	5,34	-	53
				27,36	4,19	5,29	-	
$PtCl_2(cLeuO)_2$ 38	gelb	240-245	$C_{12}H_{20}Cl_2N_2O_4Pt$ (522,33)	27,59	3,87	5,36	-	81
				28,38	3,59	5,31	-	
$PtCl_2$(L-MetGly) 39	hellgelb	256-264	$C_7H_{14}Cl_2N_2O_3PtS$ (472,28)	17,80	2,99	5,93	6,79	54
				17,80	3,35	5,66	6,58	

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden neue Platin(II)- und Platin(IV)-Komplexe von α-Aminosäuren, α-Aminosäureestern, Peptiden und Peptidestern beschrieben.

Zur Synthese von Platin(II)-Aminosäureester-Komplexen wurden zwei Methoden ausgearbeitet.

Bei der Direktsynthese läßt man α-Aminosäureester, die man in situ aus den Hydrochloriden mit Kalilauge freisetzt, mit K_2PtCl_4 reagieren. Dabei entstehen ausschließlich die jeweiligen cis-Dichlorokomplexe, was man mit dem im Vergleich zur Aminogruppe stärkeren trans-Effekt von Chlorid erklären kann.

Des weiteren sind Platin(II)-Aminosäureester-Komplexe durch Reaktionen an koordinierten Aminosäuren zugänglich. Als Ausgangsverbindungen eignen sich Bis(chelat)-Komplexe von Aminosäureanionen und Aminosäurekomplexe mit freien Carboxylgruppen. Im ersten Fall erfolgt durch Reaktion mit Alkoholen und Chlorwasserstoff gleichzeitig die Öffnung des Chelatringes und die Veresterung der Carboxylgruppe. Im zweiten Fall wird die freie Carboxylgruppe mit Alkoholen unter HCl-Katalyse verestert. Die cis- oder trans-Struktur der Ausgangsverbindungen bleibt in den Produkten erhalten.

Nach diesen beiden Methoden wurden die Komplexe der Ester von Glycin, L- und D-Alanin, DL-α-Aminobuttersäure, L-Leucin, Cycloleucin, L-Prolin, L-Histidin, Ethylendiamin-N,N'-diessigsäure, S-Methyl-L-cystein und L-Methionin synthetisiert.

Platin(II)-Peptidester-Komplexe sind auf zwei Wegen zugänglich.

Analog den α-Aminosäureester-Komplexen werden sie nach der Direktsynthese dargestellt. Geht man von K_2PtBr_4 oder K_2PtI_4 aus, erhält man die entsprechenden cis-Dibromo- bzw. cis-Diiodokomplexe. Diese tauschen in wäßriger Phase mit Silbersalzen die Halogeno- gegen Aqualiganden aus. Derartige reaktive Zwischenstufen bilden mit Oxalat- oder Malonationen die Oxalato- bzw. Malonatokomplexe.

Als zweiter Weg wird die Peptidsynthese an N-koordinierten α-Aminosäuren beschrieben. Aminosäurekomplexe mit freien Carboxylgruppen reagieren mit Aminosäure- und Peptidestern unter Knüpfung einer Peptidbindung. Als Kupplungsreagens wird dabei ein wasserlösliches Carbodiimid (N-Ethyl-N'[3-dimethylaminopropyl]-carbodiimid-hydrochlorid) verwendet; Platin wirkt als Amino-Schutzgruppe.

Die dargestellten Komplexe enthalten die Ester von Glycylglycin, Glycylglycylglycin, Glycyl-cycloleucin, L-Methionylglycin und L-Methionylglycylglycin. In allen diesen Verbindungen ist die Säureamid- und die Esterfunktion nicht koordiniert.

Im Hinblick auf die Peptidsynthese ist die Abspaltung der Schutzgruppe Platin wichtig. Diese gelingt durch Substitution des Peptidesters mit 1,2-Bis(diphenylphosphano)ethan in Gegenwart von HCl oder durch Reduktion von Platin(II) mit Wasserstoff. Das auf diese Weise gewonnene L-Val-L-AlaOEt·HCl zeigte einen spezifischen Drehwert von -26,7°.

Platin(IV)-Komplexe von α-Aminosäure- und Peptidestern lassen sich am besten durch Oxidation entsprechender Platin(II)-Komplexe gewinnen. Dabei werden die Halogene Chlor und Brom oxidativ in trans-Position an Platin(II) addiert. Während im allgemeinen K_2PtCl_6 oder $PtCl_4$ von Aminosäure- oder Peptidestern teilweise reduziert werden, entstand aus $PtCl_4$ und L-Methionin-ethylester ein reiner Platin(IV)-Komplex.

Schließlich werden Platinkomplexe der antitumoraktiven Aminosäure Cycloleucin und des Dipeptids L-Methionylglycin beschrieben.

K_2PtCl_4 bildet mit Cycloleucin im Alkalischen den Chelatkomplex cis-Bis(cycloleucinato)platin(II). Dieser reagiert mit konzentrierter Salzsäure unter Ringöffnung zum cis-Dichlorokomplex mit N-koordiniertem Cycloleucin. Durch Oxidation mit Wasserstoffperoxid erhält man cis-Dichloro-N cis, O trans-bis(cycloleucinato)platin(IV) als Gemisch zweier Enantiomeren.

K_2PtCl_4 bildet mit L-Methionylglycin einen cis-Dichlorokomplex, bei dem das Dipeptid zweizähnig über das Schwefelatom und die Aminogruppe des Methionin koordiniert ist.

Die dargestellten Verbindungen wurden IR- und NMR-spektroskopisch charakterisiert.

Viele der dargestellten cis-Platinkomplexe wurden auf ihre mögliche Antitumorwirkung pharmakologisch getestet. Einige davon zeigten einen merklichen cytostatischen Effekt. Jedoch erreichte keiner der Komplexe die Hemmwirkung von cis-Diamminodichloroplatin(II), das heute bereits klinisch verwendet wird. Lediglich das schon früher beschriebene cis-$PtCl_2(GlyGlyOEt)_2$ hat eine vergleichbare Aktivität.

Zusätzlich zum präparativen Teil dieser Arbeit wurden die ^{15}N- und ^{195}Pt-NMR-Spektren einiger Aminosäure- und Peptidesterkomplexe studiert. Die ^{15}N-Shifts der ^{15}N-angereicherten Komplexe cis- und trans-$PtCl_2L_2$ (L = $NH_2CHRCOOH$, R = H, CH_3, CH_2Ph) liegen bei etwa -380 bis -410 ppm (bezogen auf NO_3^-), also um rund 50 ppm hochfeldverschoben im Vergleich zu den freien Aminosäuren. Die Kopplungen mit dem ^{195}Pt-Kern betragen rund 310 Hz.

Die ^{195}Pt-Shifts von cis- und trans-$PtCl_2L_2$ (L = Aminosäure, Aminosäureester, Peptidester) liegen zwischen 2300 und 2400 ppm, die von cis- und trans-$PtCl_4L_2$ um rund 1900 ppm bei tieferem Feld (bezogen auf das $PtCl_6^{2-}$-Ion mit δ = 4521 ppm). Durch das Quadrupolmoment der ^{14}N-Kerne sind die ^{195}Pt-Signale sehr breit.

5. Danksagung

Es ist mir eine angenehme Pflicht, folgenden Damen und Herren zu danken:

Herrn Prof. Dr. H. Schönenberger und Fräulein Dr. B. Wappes (Universität Regensburg) für die Testung zahlreicher Komplexe auf ihre Antitumoraktivität

Herrn Dr. U. Nagel und Herrn H. Zippel für einige experimentelle Hinweise

Fräulein C. Zimmermann, Herrn H. Wanjek und Fräulein C. Setti für ihre experimentelle Mitarbeit

Herrn K. Schönauer und Frau L. Moser für die Ausführung der C-, H-, N- und S-Analysen

Herrn H. Hartl für die Pt-Analysen mittels Atomabsorptionsspektroskopie

Frau G. Hanatschek und Frau M. Maurer für die Aufnahme der IR-Spektren

Herrn Dr. G. Urban, Fräulein U. Taubald, Fräulein E. Eichin und Herrn P. Mayer für die Aufnahme der NMR-Spektren

Herrn W. Straßhofer (Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried) für die Aminosäureanalyse

6. Literaturverzeichnis

[1] G.L. Eichhorn (Ed.), "Inorganic Biochemistry", Elsevier, Amsterdam (1973).

[2] H. Sigel (Ed.), "Metal Ions in Biological Systems", M. Dekker, New York (1974 ff.).

[3] M.G. Bezrukov, A.M. Belousova und V.A. Sergeev, Russ. Chem. Reviews 51, 397 (1982).

[4] L.M. Volshtein, Sov. J. Coord. Chem. 1, 483 (1975) und dort zitierte Literatur.

[5] B. Rosenberg, L. VanCamp, J.E. Trosko und V.H. Mansour, Nature 222, 385 (1969).

[6] M.J. Cleare und J.D. Hoeschele, Bioinorg. Chem. 2, 187 (1973).

[7] F.K.V. Leh und W. Wolf, J. Pharm. Sci. 65, 315 (1976).

[8] A.W. Prestayko, S.T. Crooke und S.K. Carter (Ed.), "Cisplatin - Current Status and New Developments", Academic Press, New York (1980).

[9] A.I. Stetsenko, M.A. Presnov und A.L. Konovalova, Russ. Chem. Reviews 50, 353 (1981).

[10] J.J. Roberts in: G.L. Eichhorn und L.G. Marzilli (Ed.), "Metal Ions in Genetic Information Transfer", Elsevier/ North-Holland, New York (1981).

[11] S.J. Lippard (Ed.), "Platinum, Gold and Other Metal Chemotherapeutic Agents", A.C.S. Symposium Series 209 (1983).

[12] H.N. Christensen und M.E. Henderson, Cancer Res. 12, 229 (1952).

[13] H.N. Christensen und T.R. Riggs, J. Biol. Chem. 194, 57 (1952).

[14] R. Zeisler, F. Lux, H. Seidenberger, H. Schönenberger und W. Beck, "Nuclear Activation Techniques in the Life Sciences 1978", Int. Atomic Energy Agency Wien, IAEA-SM-227/27, 467 (1979); Chem. Abstr. 92, 104038 (1980).

[15] H.D. Jakubke und H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim (1982).

[16] B. Purucker und W. Beck, Z. Naturforsch. 27 B, 1140 (1972).

[17] W. Beck, B. Purucker und E. Strissel, Chem. Ber. 106, 1781 (1973).

[18] W. Beck, B. Purucker, M. Girnth, H. Schönenberger, H. Seidenberger und G. Ruckdeschel, Z. Naturforsch. 31 B, 832 (1976).

[19] M.P. Springer und C. Curran, Inorg. Chem. 2, 1270 (1963).

[20] G. Pneumatikakis und N. Hadjiliadis, J. Inorg. Nucl. Chem. 41, 429 (1979).

[21] D. Dalietos, A. Furst und D. Theodoropoulos, Biol. Trace Elem. Res. 4, 331 (1982); Chem. Abstr. 98, 190547 (1983).

[22] M. Chandrasekharan, M.R. Udupa und G. Aravamudan, J. Inorg. Nucl. Chem. 36, 1417 (1974).

[23] S. Mylonas, A. Valavanidis, V. Voukouvalidis und M. Polyssiou, Inorg. Chim. Acta 55, 125 (1981).

[24] W. Tang, K. Yan und A. Dai, Huaxue Xuebao 41, 111 (1983); Chem. Abstr. 99, 114877 (1983).

[25] K. Inagaki, Y. Kidani, K. Suzuki und T. Tashiro, Chem. Pharm. Bull. 28, 2286 (1980).

[26] C. Yoshikumi, T. Fujii, K. Saito, M. Fujii und K. Niimura, Eur. Pat. Appl. EP 41792 (1981); Chem. Abstr. 96, 174393 (1982).

[27] F.R. Hartley, "The Chemistry of Platinum and Palladium", Applied Science Publishers, London (1973).

[28] K.P. Beaumont und C.A. McAuliffe, Inorg. Chim. Acta 8, 105 (1974).

[29] T.G. Appleton, H.C. Clark und L.E. Manzer, Coord. Chem. Reviews 10, 335 (1973).

[30] U. Taubald, U. Nagel und W. Beck, Chem. Ber. 117, 1003 (1984).

[31] G. Wallin, Öfvers. Akad. Stockholm 49, 21 (1892).

[32] N. Kurnakov, J. Prakt. Chem. 50, 481 (1894).

[33] J.J. Kharitonov, H. Bissinger, E. Ambach und W. Beck, Z. Naturforsch. 37 B, 1034 (1982).

[34] R.A. Condrate und K. Nakamoto, J. Chem. Phys. 42, 2590 (1965).

[35] J.A. Kieft und K. Nakamoto, J. Inorg. Nucl. Chem. 29, 2561 (1967).

[36] K. Nakamoto, "Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds", Wiley-Interscience, New York (1970).

[37] L.E. Erickson, J.W. McDonald, J.K. Howie und R.P. Clow, J. Am. Chem. Soc. 90, 6371 (1968).

[38] L.E. Erickson, J.E. Sarneski und C.N. Reilley, Inorg. Chem. 17, 1701 (1978).

[39] B. Lippert und W. Beck, Chemie in unserer Zeit 17, 190 (1983).

[40] M. Nee und J.D. Roberts, Biochemistry 21, 4920 (1982).

[41] G.M. Clore und A.M. Gronenborn, J. Am. Chem. Soc. 104, 1369 (1982).

[42] R.W. Gellert und R. Bau, J. Am. Chem. Soc. 97, 7379 (1975).

[43] A.T.M. Marcelis, J.H.J. den Hartog und J. Reedijk, J. Am. Chem. Soc. 104, 2664 (1982).

[44] J.P. Caradonna, S.J. Lippard, M.J. Gait und M. Singh, J. Am. Chem. Soc. 104, 5793 (1982).

[45] B. Wappes, H. Schönenberger, H. Bissinger und W. Beck, Arch. Pharm. 316, 854 (1983).

[46] Vergleiche auch: D.R. Williams, Inorg. Chim. Acta Reviews 6, 123 (1972).

[47] P.C. Hydes und D.M. Watkins, Belg. Pat. 875739 (1979); Chem. Abstr. 92, 99598 (1980).

[48] M.F. Mogilevkina, E.P. Sidorik, E.V. Gruntenko, O.A. Sidorik, L.M. Korchevaya, L.F. Maltseva und V.P. Nikolin, Onkologiya 14, 40 (1979); Chem. Abstr. 93, 142672 (1980).

[49] B. Taqui Khan, S. Vijaya Kumari und G. Narsa Goud, J. Coord. Chem. 12, 19 (1982).

[50] B. Taqui Khan, G. Narsa Goud und S. Vijaya Kumari, Inorg. Chim. Acta 80, 145 (1983).

[51] W. Beck, H. Bissinger, M. Girnth-Weller, B. Purucker, G. Thiel, H. Zippel, H. Seidenberger, B. Wappes und H. Schönenberger, Chem. Ber. 115, 2256 (1982).

[52] J.F.W. McOmie, Chemistry and Industry 1979, 603.

[53] S.S. Isied und C.G. Kuehn, J. Am. Chem. Soc. 100, 6752 (1978).

[54] S.S. Isied, J. Lyon und A. Vassilian, Int. J. Pept. Protein Res. 19, 354 (1982); Chem. Abstr. 97, 110374 (1982).

[55] S.S. Isied, J. Lyon, A. Vassilian und G. Worosila, J. Liq. Chromatogr. 5, 537 (1982); Chem. Abstr. 97, 103197 (1982).

[56] S.S. Isied, A. Vassilian und J.M. Lyon, J. Am. Chem. Soc. 104, 3910 (1982).

[57] M. Castillo Martos, E. Ramirez Carrasco und F. Gonzalez Vilchez, An. Quim. 75, 468 (1979).

[58] M. Castillo, A. Romero und E. Ramirez, Transition Met. Chem. 8, 262 (1983).

[59] J.C. Sheehan, J. Preston und P.A. Cruickshank, J. Am. Chem. Soc. 87, 2492 (1965).

[60] M.E. Addy, G. Steinman und M.F. Mallette, Biochim. Biophys. Acta 295, 385 (1973).

[61] H. Seidenberger, H. Schönenberger, W. Beck, M. Girnth-Weller, F. Lux und R. Zeisler, Arch. Pharm. 316, 170 (1983).

[62] H. Seidenberger, H. Schönenberger, W. Beck und M. Girnth-Weller, Arch. Pharm. 316, 1007 (1983).

[63] H. Seidenberger, B. Wappes, H. Schönenberger, W. Beck, M. Girnth-Weller und G. Ruckdeschel, Arch. Pharm. 316, 121 (1983).

[64] H. Seidenberger, G. Kranzfelder, B. Wappes, H. Schönenberger, W. Beck und M. Girnth, Arch. Pharm. 314, 955 (1981).

[65] A.A. Grinberg und L.M. Volshtein, Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk 3, 381 (1941).

[66] A.A. Grinberg und Y. Kang, Russ. J. Inorg. Chem. 7, 1194 (1962).

[67] P.C. Hydes und D.M. Watkins, Belg. Pat. 875738 (1979); Chem. Abstr. 92, 47225 (1980).

[68] C.F. Liu und M.K. Yoo, Inorg. Chem. 15, 2415 (1976).

[69] M.F. Mogilevkina, S.A. Kazakov, V.A. Logvinenko und I.M. Cheremisina, Sov. J. Coord. Chem. 5, 1456 (1979).

[70] M.F. Mogilevkina, N.A. Volkova und I.M. Cheremisina, Sov. J. Coord. Chem. 2, 1075 (1976) und 4, 1332 (1978).

[71] M.F. Mogilevkina, M.Y. Smirnov, I.K. Korobeinicheva und L.N. Senchenko, Russ. J. Inorg. Chem. 26, 1615 (1981).

[72] B. Purucker und W. Beck, Chem. Ber. 107, 3476 (1974).

[73] T.G. Appleton, J.R. Hall und L. Lambert, Inorg. Chim. Acta 29, 89 (1978).

[74] T.G. Appleton, J.R. Hall und T.G. Jones, Inorg. Chim. Acta 32, 127 (1979).

[75] D.M. Adams und P.J. Chandler, J. Chem. Soc. A 1967, 1009.

[76] T.A. Connors, L.A. Elson, A. Haddow und W.C.J. Ross, Biochem. Pharmacol. 5, 108 (1960).

[77] R.K. Harris und B.E. Mann (Ed.), "NMR and the Periodic Table", Academic Press, London (1978).

[78] G.C. Levy und R.L. Lichter, "Nitrogen-15 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Wiley-Interscience, New York (1979).

[79] J. Mason, Chem. Reviews 81, 205 (1981).

[80] R.A. Cooper, R.L. Lichter und J.D. Roberts, J. Am. Chem. Soc. 95, 3724 (1973).

[81] J.A. Sogn, W.A. Gibbons und E.W. Randall, Biochemistry 12, 2100 (1973).

[82] P.S. Pregosin, E.W. Randall und A.I. White, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1971, 1602.

[83] T.B. Posner, V. Markowski, P. Loftus und J.D. Roberts, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1975, 769.

[84] N. Juranić, R.L. Lichter, M.B. Ćelap, M.J. Malinar und P.N. Radivojša, Inorg. Chim. Acta 62, 131 (1982).

[85] T.G. Appleton und J.R. Hall, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1983, 911.

[86] E. Ambach, Dissertation, Universität München (1983).

[87] L. Olgemöller und W. Beck, Chem. Ber. 117, 1241 (1984).

[88] P.S. Pregosin, H. Omura und L.M. Venanzi, J. Am. Chem. Soc. 95, 2047 (1973).

[89] P.S. Pregosin, Coord. Chem. Reviews 44, 247 (1982).

[90] S.J.S. Kerrison und P.J. Sadler, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1977, 861.

[91] H.F. Schott, J.B. Larkin, L.B. Rockland und M.S. Dunn, J. Org. Chem. 12, 490 (1947).

[92] H. Ley und K. Ficken, Chem. Ber. 45, 377 (1912).

[93] A.A. Grinberg und B.V. Ptitsyn, J. Prakt Chem. 136, 143 (1933).

[94] F.W. Pinkard, E. Sharratt, W. Wardlaw und E.G. Cox, J. Chem. Soc. 1934, 1012.

[95] L.M. Volshtein und I.O. Volodina, Russ. J. Inorg. Chem. 5, 949 (1960).

[96] I. Lifschitz und W. Froentjes, Z. Anorg. Allg. Chem. 233, 1 (1937).

[97] L.M. Volshtein und I.O. Volodina, Russ. J. Inorg. Chem. 7, 129 (1962).

[98] L.M. Volshtein und O.P. Slyudkin, Russ. J. Inorg. Chem. 19, 71 (1974).

[99] L.M. Volshtein und L.D. Dikanskaya, Russ. J. Inorg. Chem. 20, 1852 (1975).

[100] C.F. Liu, Inorg. Chem. 3, 680 (1964).

[101] S.E. Livingstone und J.D. Nolan, Inorg. Chem. 7, 1447 (1968).

[102] L.M. Volshtein und M.F. Mogilevkina, Russ. J. Inorg. Chem. 8, 304 (1963).

[103] C.A. McAuliffe und S.G. Murray, Inorg. Chim. Acta Reviews 6, 103 (1972).

L E B E N S L A U F

Name:	Herbert Bissinger
Geburtstag:	22. Dezember 1956
Geburtsort:	Augsburg
Eltern:	Michael Bissinger Rosa Bissinger, geb. Escher
Familienstand:	verheiratet, ein Kind
Ausbildung:	
Sept. 1963 - Juli 1967	Grundschule in Augsburg
Sept. 1967 - Juni 1975	Peutinger-Gymnasium Augsburg
Nov. 1975	Beginn des Chemiestudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Mai 1978	Diplomchemiker-Vorprüfung
Mai 1980	Diplomchemiker-Hauptprüfung
Juli 1980 - März 1981	Diplomarbeit am Institut für Anorganische Chemie der Universität München bei Prof. Dr. Wolfgang Beck
April 1981 - Jan. 1984	Doktorarbeit bei Prof. Dr. Wolfgang Beck
Nov. 1981 - Sept. 1982	Stipendiat der Wilhelm-Sander-Stiftung
seit Okt. 1982	Vollbeschäftigte wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Anorganische Chemie der Universität München